

JP1999080131A

1999-3-26

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平11-80131

(43)【公開日】

平成11年(1999)3月26日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 11- 80131

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1999 (1999) March 26*

Public Availability

(43)【公開日】

平成11年(1999)3月26日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1999 (1999) March 26*

Technical

(54)【発明の名称】

エチニルピリミジン誘導体

(51)【国際特許分類第6版】

C07D239/74

A61K 31/505 ADU

31/515 AED

31/52 ABE

ABX

ACB

31/535 ABC

C07D239/42

239/62

239/78

401/06 239

403/06 207

405/12 239

405/14 211

417/06 239

471/04 108

117

473/00

(54) [Title of Invention]

ETHINYL PYRIMIDINE DERIVATIVE

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

C07D239/74

A61K 31/505 ADU

31/515 AED

31/52 ABE

ABX

ACB

31/535 ABC

C07D239/42

239/62

239/78

401/06 239

403/06 207

405/12 239

405/14 211

417/06 239

471/04 108

117

473/00

| | |
|-----------------|-------------------------------|
| 475/00 | 475/00 |
| 487/04 144 | 487/04 144 |
| 148 | 148 |
| 491/048 | 491/048 |
| 491/056 | 491/056 |
| 【FI】 | [FI] |
| C07D239/74 | C07D239/74 |
| A61K 31/505 ADU | A61K 31/505 ADU |
| 31/515 AED | 31/515 AED |
| 31/52 ABE | 31/52 ABE |
| ABX | ABX |
| ACB | ACB |
| 31/535 ABC | 31/535 ABC |
| C07D239/42 Z | C07D239/42 Z |
| 239/62 | 239/62 |
| 239/78 | 239/78 |
| 401/06 239 | 401/06 239 |
| 403/06 207 | 403/06 207 |
| 405/12 239 | 405/12 239 |
| 405/14 211 | 405/14 211 |
| 417/06 239 | 417/06 239 |
| 471/04 108 Z | 471/04 108 Z |
| 117 Z | 117 Z |
| 473/00 | 473/00 |
| 475/00 | 475/00 |
| 487/04 144 | 487/04 144 |
| 148 | 148 |
| 491/048 | 491/048 |
| 491/056 | 491/056 |
| 【請求項の数】 | [Number of Claims] |
| 5 | 5 |
| 【出願形態】 | [Form of Application] |
| FD | FD |
| 【全頁数】 | [Number of Pages in Document] |
| 235 | 235 |

Filing

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平9-251348

Japan Patent Application Hei 9- 251348

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成9年(1997)9月1日

1997 (1997) September 1 day

Parties

Applicants

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000005968

000005968

【氏名又は名称】

[Name]

三菱化学株式会社

MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION (DB
69-056-6740)

【住所又は居所】

[Address]

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

Tokyo Chiyoda-ku Marunouchi 2-5-2

Inventors

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

北野 靖典

Kitano Yasunori

【住所又は居所】

[Address]

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内Kanagawa Prefecture Yokohama City Aoba-ku
Kamoshida-cho 1000 Mitsubishi Chemical Corporation (DB
69-056-6740) Yokohama Central Research Laboratory *

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

河原 英治

Kawahara **

【住所又は居所】

[Address]

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内Kanagawa Prefecture Yokohama City Aoba-ku
Kamoshida-cho 1000 Mitsubishi Chemical Corporation (DB
69-056-6740) Yokohama Central Research Laboratory *

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

高柳 久男

Takayanagi Hisao

【住所又は居所】

[Address]

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

Kanagawa Prefecture Yokohama City Aoba-ku

三菱化学株式会社横浜総合研究所内

Kamoshida-cho 1000 Mitsubishi Chemical Corporation (DB 69-056-6740) Yokohama Central Research Laboratory *

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

鈴木 毅

Suzuki Takeshi

【住所又は居所】

[Address]

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

Kanagawa Prefecture Yokohama City Aoba-ku
Kamoshida-cho 1000 Mitsubishi Chemical Corporation (DB 69-056-6740) Yokohama Central Research Laboratory *

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

大矢 淳

Oya Atsushi

【住所又は居所】

[Address]

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

Kanagawa Prefecture Yokohama City Aoba-ku
Kamoshida-cho 1000 Mitsubishi Chemical Corporation (DB 69-056-6740) Yokohama Central Research Laboratory *

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

原 啓人

* **

【住所又は居所】

[Address]

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 三菱化学株式会社医薬カンパニー内

Tokyo Chiyoda-ku Marunouchi 2-5-2 Mitsubishi Chemical Corporation (DB 69-056-6740) pharmaceutical company *

Agents

(74)【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【弁理士】

[Patent Attorney]

【氏名又は名称】

[Name]

長谷川 暁司

Hasegawa Koji

Abstract

(57)【要約】

(57) [Abstract]

【課題】

[Problems to be Solved by the Invention]

強力なチロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有し、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、または癌細胞増殖抑制薬として有用な新規な化合物を提供する。

It possesses strong tyrosine kinase inhibiting activity and cancer cell growth inhibition , it offers useful novel compound as anticancer drug , immunosuppressant , platelet aggregation inhibitor , arteriosclerosis treatment drug , antiinflammation agent , or cancer cell growth inhibitor .

【解決手段】

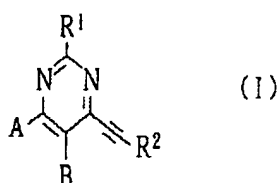
[Means to Solve the Problems]

下記一般式(I)で表される新規なエチニルピリミジン誘導体。

novel ethinyl pyrimidine derivative . which is displayed with below-mentioned General Formula (I)

【化 1】

[Chemical Formula 1]



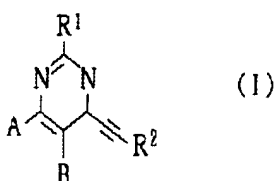
Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

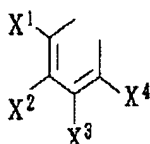
下記一般式(I)

【化 1】



[但し、上記一般式(I)中、A、B はそれぞれ独立して(1)ニトロ基;(2) $-(CH_2)_{n'}NR^3R^4$ (式中、 n' は 0 または 1 を表し、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して (a)水素原子;または(b)カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す);または A、B が一緒になって環を形成し、(3)]

【化 2】



[式中、 $X^1 \sim X^4$ はそれぞれ独立して(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、(c)ニトロ基、(d)-OR' (式中、R' は(i)酸素原子を 1 個含んでいてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、または(ii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、アミノ基もしくはモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)、(e) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表すか、または(f)隣接する置換基が一緒になって環を形成し、 $C_1 \sim C_5$ のオキシアルキレン基を表す);(4)]

[Claim(s)]

[Claim 1]

Below-mentioned General Formula (I)

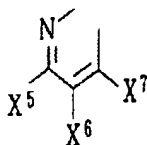
[Chemical Formula 1]

{However, in above-mentioned General Formula (I), as for A, B becoming independent respectively, (1) nitro group ; (2) - $(CH_2)_{n'}NR^3R^4$ (In Formula, n' displays 0 or 1, R^3 , R^4 becoming independent respectively, displays alkyl group of optionally substitutable $C_1 \sim C_5$ with (a) hydrogen atom ; or (b) carboxyl group or alkoxy carbonyl group of $C_1 \sim C_5$; or the A, B becoming simultaneous, it forms ring, (3) }

[Chemical Formula 2]

{In Formula, $X^1 \sim X^4$ becoming independent respectively, (a) hydrogen atom, (b) halogen atom, (c) nitro group, (d) -OR' (In Formula, R' ; displays alkyl group of optionally substitutable $C_1 \sim C_5$ with cycloalkyl group, of $C_3 \sim C_8$ which 1 is possible to include (i) oxygen atom or alkoxy group, amino group or morpholino group of (ii) $C_1 \sim C_5$), displays optionally substitutable amino group with the alkyl group of (e) $C_1 \sim C_5$, or or (f) substituent which is adjacent becomes simultaneous and forms ring, displays oxyalkylene group of C_1

【化 3】



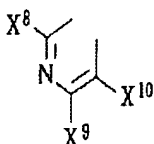
(式中、X⁵ ~X⁷ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、C₁ ~C₅ アルコキシ基または C₁ ~C₅ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す);(5)

</sub>~C₅); (4) }

[Chemical Formula 3]

(In Formula, X⁵ ~X⁷ becoming independent respectively, displays optionally substitutable amino group with alkyl group of hydrogen atom, halogen atom, C₁ ~C₅ alkoxy group or C₁ ~C₅ alkyl group.); (5)

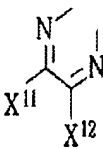
【化 4】



(式中、X⁸ ~X¹⁰ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、C₁ ~C₅ のアルコキシ基、または C₁ ~C₅ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す);(6)

[Chemical Formula 4]

(In Formula, X⁸ ~X¹⁰ becoming independent respectively, displays optionally substitutable amino group with alkoxy group, of hydrogen atom, halogen atom, C₁ ~C₅ or alkyl group of C₁ ~C₅.); (6)



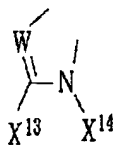
【化 5】

(式中、X¹¹ および X¹² は水素原子;もしくは C₁ ~C₅ のアルキル基を表す);(7)

[Chemical Formula 5]

(In Formula, X¹¹ and X¹² display alkyl group of hydrogen atom; or C₁ ~C₅); (7)

【化 6】

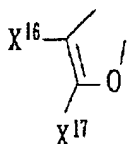


[式中、W は窒素原子または C-X¹⁵(式中、X¹⁵ は水素原子または C₁ ~C₅ のアルキル基を表す)を表し、X¹³および X¹⁴は水素原子または C₁ ~C₅ のアルキル基を表す];(8)

[Chemical Formula 6]

{In Formula, W displays nitrogen atom or C-X¹⁵ (In Formula, X¹⁵ displays alkyl group of hydrogen atom or C₁ ~C₅); X¹³ and X¹⁴ display alkyl group of hydrogen atom or

【化 7】

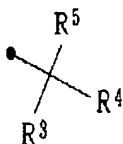


(式中、X¹⁶ および X¹⁷ は水素原子または C₁ ~C₅ のアルキル基を表す)を表し、

R¹ は(1)水素原子;(2)ハロゲン原子;(3)ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基;(4)フェニル基で置換されていてもよい C₁ ~C₅ のアルキル基;(5)カルボキシ基もしくは C₁ ~C₅ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C₁ ~C₅ のアルコキシ基;(6)ヒドロキシ基;または(7)C₁ ~C₅ のアルキル基もしくは C₁ ~C₅ のアルカノイル基で置換されていてもよいアミノ基を表し、

R² は(1)

【化 8】



<式中、R³、R⁴ はそれぞれ独立して、(a)水素原子;(b)ハロゲン原子、ピリジル基、ピリダジニル基、もしくは C₃ ~C₈ のシクロアルキル基で置換されていてもよい C₁ ~C₅ のアルキル基;(c)-COR⁶ (式中、R⁶ は(i)ヒドロキシ基;(ii)C₁ ~C₅ のアルコキシ基;(iii)C₁ ~C₅ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基;または(iv)ハロゲン原子もしくは C₁ ~C₅ のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す);(d)

【化 9】

X¹⁴ display alkyl group of hydrogen atom or C₁ ~C₅ }; (8)

[Chemical Formula 7]

(In Formula, X¹⁶ and X¹⁷ display alkyl group of hydrogen atom or C₁ ~C₅ displaying,

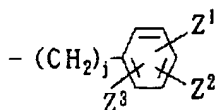
As for R¹ with (1) hydrogen atom ; (2) halogen atom ; (3) halogen atom with optionally substitutable phenyl group ; (4) phenyl group with alkyl group ; (5) carboxyl group of optionally substitutable C₁ ~C₅ or alkoxy carbonyl group of C₁ ~C₅ with alkoxy group ; (6) hydroxyl group ; of optionally substitutable C₁ ~C₅ or alkyl group of (7) C₁ ~C₅ or alkanoyl group of C₁ ~C₅ optionally substitutable amino group displaying,

As for R² (1)

[Chemical Formula 8]

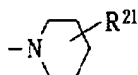
In Formula, as for R³, R⁴ becoming independent respectively, with (a) hydrogen atom ; (b) halogen atom, pyridyl group, pyridazinyl group, or cycloalkyl group of C₃ ~C₈ alkyl group ; of the optionally substitutable C₁ ~C₅ (c) -COR⁶ (In Formula, R⁶ with alkyl group of alkoxy group ; (iii) C₁ ~C₅ of (i) hydroxyl group ; (ii) C₁ ~C₅ displays optionally substitutable phenyl group with optionally substitutable amino group ; or (iv) halogen atom or the alkoxy group of C₁ ~C₅); (d)

[Chemical Formula 9]



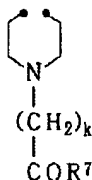
(式中、j は 0、1、2 または 3 を表し、Z¹、Z²、Z³ はそれぞれ独立して、(i)水素原子;(ii)ハロゲン原子;(iii)ヒドロキシル基;(iv)C₁ ~C₅ のアルコキシ基;または(v)C₁ ~C₅ のアルコキシカルボニル基を表す);または、R³、R⁴ が互いに環を形成し、(e)(i)C₁ ~C₅ のアルキル基、または(ii)-(CH₂)_n R²⁰(式中、n は 0、1 または 2 を表し、R²⁰ はカルボキシル基を表すか、またはカルボキシル基もしくは C₁ ~C₅ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C₃ ~C₈ のシクロアルキル基を表す)で置換されていてもよいアミノ基;(f)

【化 10】



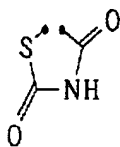
(式中、R²¹ はカルボキシル基または C₁ ~C₅ のアルコキシカルボニル基を表す);(g)

【化 11】



(式中、k は 1、2、3 または 4 を表し、R⁷ は(i)ヒドロキシル基;(ii)ヒドロキシル基もしくは C₁ ~C₅ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基;または(iii)C₁ ~C₅ のアルコキシ基を表す);(h)

【化 12】



(i)

(In Formula, j displays 0, 1 and 2 or 3, Z¹, Z², Z³ becoming independent respectively, displays alkoxy group; of (i) hydrogen atom; (ii) halogen atom; (iii) hydroxyl group; (iv) C₁ ~C₅ or alkoxy carbonyl group of (v) C₁ ~C₅; Or, R³, R⁴ to form ring mutually, alkyl group, of (e) (i) C₁ ~C₅ or (ii) - with (CH₂)_n R²⁰ (In Formula, n displays 0, 1 or 2, R²⁰ displays the carboxyl group, or displays cycloalkyl group of optionally substitutable C₃ ~C₈ with alkoxy carbonyl group of carboxyl group or C₁ ~C₅ optionally substitutable amino group; (f)

[Chemical Formula 10]

(In Formula, R²¹ displays alkoxy carbonyl group of carboxyl group or C₁ ~C₅ with alkoxy carbonyl group of carboxyl group or C₁ ~C₅ optionally substitutable amino group; (g)

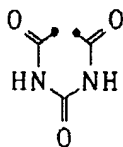
[Chemical Formula 11]

(In Formula, k displays 1, 2 and 3 or 4, R⁷ displays alkoxy group of optionally substitutable amino group; or (iii) C₁ ~C₅ with (i) hydroxyl group; (ii) hydroxyl group or the C₁ ~C₅ alkyl group; (h)

[Chemical Formula 12]

(i)

【化 13】



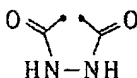
(j)

【化 14】



;または(k)

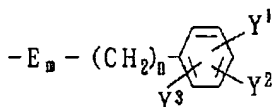
【化 15】



を表す。

R⁵ は(a)ヒドロキシル基;(b)C₁ ~C₅ のアルキル基;(c)C₁ ~C₅ のアルコキシカルボニル基;(d)C₁ ~C₅ のアルカノイルオキシ基;(e)カルボキシル基;(f)

【化 16】



[式中、m は 0 または 1 を表し、n は 0、1、2 または 3 を表し、E は (i) 酸素原子;(ii)-NHSO₂-;(iii)-NHCO-;または(iv)-NR⁷-(式中、R⁷ は 1)水素原子;2)C₁ ~C₅ のアルキル基;もしくは 3)ヒドロキシル基、カルボキシル基、もしくは C₁ ~C₅ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C₁ ~C₅ のアルキル基を表す)を表し、Y¹、Y²、Y³ はそれぞれ独立して、(i)水素原子;(ii)ハロゲン原子;(iii)ヒドロキシル基;(iv)C₁ ~C₅ のアルキル基;または(v)C₁ ~C₅ のアルコキシ基を表す];(g)-O-(CO)_p-G-COR⁸ [式中、p は 0 または 1 を表し、G は(i)ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよい C₁ ~C₅ のアルキレン基;または(ii)]

[Chemical Formula 13]

(j)

[Chemical Formula 14]

; Or (k)

[Chemical Formula 15]

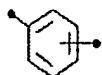
You display.

As for R⁵ alkanoyl oxy group ; (e) carboxyl group ; of alkoxy carbonyl group ; (d) C₁ ~C₅ of alkyl group ; (c) C₁ ~C₅ of (a) hydroxyl group ; (b) C₁ ~C₅ (f)

[Chemical Formula 16]

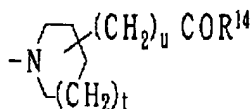
{In Formula, m displays 0 or 1, n displays 0, 1 and 2 or 3, E (i) oxygen atom ; (ii) -NHSO₂-; (iii) -NHCO-; or (iv) -NR⁷- the alkyl group ; of (In Formula, as for R⁷ 1) hydrogen atom ; 2) C₁ ~C₅ or 3) displays alkyl group of optionally substitutable C₁ ~C₅ with the alkoxy carbonyl group of hydroxyl group, carboxyl group, or C₁ ~C₅.) You display, Y¹, Y², Y³ becoming independent respectively, displays alkyl group ; of (i) hydrogen atom ; (ii) halogen atom ; (iii) hydroxyl group ; (iv) C₁ ~C₅ or alkoxy group of (v) C₁ ~C₅ ; (g) -O-(CO)_p-G-COR⁸ {In Formula, p to display 0 or 1, as for G with the (i) hydroxyl group or acetoxy group alkylene group ; of optionally substitutable

【化 17】



を表し、 R^8 は(i)ヒドロキシル基;(ii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;または(iii) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す];(h)- $NR^9 R^{10}$ {式中、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、(i)水素原子;(ii) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;(iii) $C_1 \sim C_5$ のアルコシカルボニル基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基;または(iv)- $(CO)_q-L-(CO)_r R^{11}$ {式中、 q および r は 0 または 1 を表し、 L は 1)ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよく、酸素原子を介していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキレン基;または 2) $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレン基を表し、 R^{11} は 1)ヒドロキシル基;2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ基;3)ピバロイルオキシメトキシ基;または 4)- $NR^{12}R^{13}$ {式中、 R^{12} は a)水素原子;b)ヒドロキシル基;または c) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表し、 R^{13} は a)水素原子;b)フェニル基、カルボキシル基もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;c) $C_1 \sim C_7$ のアルコシカルボニル基;d)シアノ基;e)フェニル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基;f)フェニル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいスルホニル基;または g) $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基を表す)]を表すか、または R^9 、 R^{10} が一緒になって環を形成し、(v)}

【化 18】



{式中、 t および u は 0、1 または 2 を表し、 R^{14} は 1)ヒドロキシル基;2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ基;3)ピバロイルオキシメトキシ基;4)- $NR^{15}R^{16}$ {式中、 R^{15} は a)水素原子;b)ヒドロキシル基;または c) $C_1 \sim C_5$

 $C_{₁} \sim C_{₅}$ or (ii) }

[Chemical Formula 17]

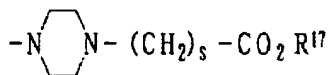
You display, $R^{⁸}$ displays optionally substitutable amino group with alkoxy group ; of (i) hydroxyl group ; (ii) $C_{₁} \sim C_{₅}$ or alkyl group of (iii) $C_{₁} \sim C_{₅}$; (h) - $NR^{⁹} R^{¹⁰}$ {In Formula, $R^{⁹}$, $R^{¹⁰}$ becoming independent respectively, cycloalkyl group ; of optionally substitutable $C_{₃} \sim C_{₈}$ or (iv) - displays (CO) $_q-L-(CO) _r R^{¹¹}$ {In Formula, q and r to display 0 or 1, L 1) alkylene group ; of $C_{₁} \sim C_{₅}$ which is possible to be through optionally substitutable, oxygen atom with hydroxyl group or acetoxy group or 2) to display cycloalkylene group of $C_{₃} \sim C_{₈}$, as for $R^{¹¹}$ 1)alkoxy group ;3) pivaloyl oxy methoxy group ; of hydroxyl group ;2) $C_{₁} \sim C_{₂₀}$ or 4) - $NR^{¹²} R^{¹³}$ (In Formula, as for $R^{¹²}$ a) hydrogen atom ;b) hydroxyl group ; or alkyl group of the c) $C_{₁} \sim C_{₇}$ of optionally substitutable $C_{₁} \sim C_{₅}$ displaying, $R^{¹³}$ with a) hydrogen atom ;b) phenyl group, carboxyl group or hydroxyl group with alkoxy carbonyl group ;d) cyano group ;e) phenyl group of alkyl group ;c) $C_{₁} \sim C_{₇}$ of optionally substitutable $C_{₁} \sim C_{₅}$ or alkyl group of $C_{₁} \sim C_{₅}$ displays alkanoyl group of optionally substitutable sulfonyl group ; or g) $C_{₁} \sim C_{₅}$ with alkyl group of optionally substitutable carbamoyl group ;f) phenyl group or $C_{₁} \sim C_{₅}$) } with the alkoxy carbonyl group of alkyl group ; (iii) $C_{₁} \sim C_{₅}$ of (i) hydroxyl group ; (ii) $C_{₁} \sim C_{₅}$, or or $R^{⁹}$, $R^{¹⁰}$ becomes simultaneous and forms ring, (v) }

[Chemical Formula 18]

{In Formula, t and u display 0, 1 or 2, $R^{¹⁴}$ 1)displays alkoxy group ;3) pivaloyl oxy methoxy group ;4) - $NR^{¹⁵} R^{¹⁶}$ (In Formula, as for $R^{¹⁵}$ a) hydrogen atom ;b) hydroxyl group ; of

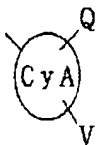
のアルキル基を表し、R¹⁶ は a)水素原子;b)フェニル基、カルボキシル基および/またはヒドロキシル基で置換されていてもよいC₁~C₅のアルキル基;または c)シアノ基を表す);(vi)

【化 19】



〔式中、s は 0、1、または 2 を表し、R¹⁷ は 1)ヒドロキシル基;2)C₁~C₂₀のアルコキシ基;3)ピバロイルオキシメトキシ基;または 4)ヒドロキシル基もしくは C₁~C₅のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す〕を表す〕を表す〕を表すか、または、(2)

【化 20】



(式中、CyA はベンゼン環、ピリジン環、またはピロール環を表し、Q はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、V は(1)水素原子、(2)C₁~C₅のアルコキシカルボニル基、(3)カルボキシル基、または(4)C₁~C₅のアルコキシカルボニル基もしくはカルボキシル基で置換されていてもよい C₁~C₅のアルキル基を表す)を表す〕で表されるエチニルピリミジン誘導体並びにそれらの水和物、薬理学的に許容される塩、光学活性形、ラセミ体およびジアステレオマー混合物。

【請求項 2】

一般式〔1〕中、A、B が一緒になって環を形成していることを特徴とする請求項 1 記載のエチニルピリミジン誘導体、並びに、それらの水和物、薬理学的に許容される塩、光学活性体、ラセミ体、及びジアステレオマー混合物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物および薬理学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 4】

チロシンキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する予防及び/又は治療剤として使用さ

hydroxyl group ;2) C₁~C₂₀ or alkyl group of c) C₁~C₅ displays alkyl group ; or c) cyano group of optionally substitutable C₁~C₅ with a) hydrogen atom ;b) phenyl group , carboxyl group and/or hydroxyl group .) } ; (vi)

【Chemical Formula 19】

{In Formula, s displays 0, 1 or 2, R¹⁷ 1) alkoxy group ;3) pivaloyl oxy methoxy group ; or 4 of hydroxyl group ;2) C₁~C₂₀ displays optionally substitutable amino group with alkyl group of hydroxyl group or the C₁~C₅ } is displayed } displays > which is displayed or, or,(2)

【Chemical Formula 20】

(In Formula, CyA displays benzene ring , pyridine ring , or pyrrole ring , Q displays optionally substitutable phenyl group with halogen atom , V displays alkyl group of the optionally substitutable C₁~C₅ with alkoxy carbonyl group , (3) carboxyl group , of (1) hydrogen atom , (2) C₁~C₅ or alkoxy carbonyl group or carboxyl group of (4) C₁~C₅ is displayed) with ethynyl pyrimidine derivative and those hydrate , pharmacologically acceptable salt , optical activity shapes which are displayed, racemate and diastereomer mixture .

【Claim 2】

In General Formula [1], A, B becoming simultaneous, ethynyl pyrimidine derivative , and those hydrate , pharmacologically acceptable salt , optical isomer , racemate , and diastereomer mixture . which are stated in Claim 1 which designates that ring is formed as feature

【Claim 3】

Including compound and pharmacologically acceptable carrier which are stated in Claim 1 or 2, the pharmaceutical composition . which becomes

【Claim 4】

pharmaceutical composition . which is stated in Claim 3 which is used as prevention and/or therapeutic agent for

れる請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤または癌細胞増殖抑制薬として使用される請求項 3 記載の医薬組成物。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なエチニルピリミジン誘導体に関する。

さらに詳しくは、本発明はチロシン特異的プロテインキナーゼ(以下、チロシンキナーゼ)阻害活性を有するエチニルピリミジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

癌の化学療法においては、DNA 合成を阻害する薬剤や細胞分裂を阻害する薬剤が多く用いられている。

これらの薬剤は一般には細胞に対し毒性を示し、急速に分裂する癌細胞に対しその作用が有効である場合もあるが、多くの場合その作用が癌細胞に限定されないため強い毒性を有し、その結果それに基づく副作用が大きな問題になっているのが現状である。

【0003】

チロシンキナーゼは細胞の分化・増殖や細胞内情報伝達機構において中心的な機能を司ることが良く知られている。

したがって細胞内チロシンキナーゼ活性の制御の破綻は細胞の分化増殖機構や細胞情報伝達機構の異常をもたらし、多くの疾患の発症に直接的に関与するものと考えられている。

例えば動脈硬化 (Am.J.Physiol.1991,260(4-part1), C721-C730.);Biochem.Biophys.Res.Comm.1993,192(3), 1319-1326.等)、血小板凝集(FEBS Letters.1990,263(1), 104-108.;FEBS Letters.1992,309(1), 10-14.等)、免疫異常 (FEBS Letters.1991,279(2), 319-322.;J Immunol.1991,146(9), 2965-2971.;Nature,1992,358,253-255. 等) 、 乾 癬

disorder which originates in accentuation of activity of tyrosine kinase

[Claim 5]

pharmaceutical composition . which is stated in Claim 3 which is used as anticancer drug , immunosuppresant , platelet aggregation inhibitor , arteriosclerosis treatment drug , antiinflammation agent or cancer cell growth inhibitor

[Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of Invention]

this invention regards novel ethinyl pyrimidine derivative .

Furthermore as for details, as for this invention it regards ethinyl pyrimidine derivative which possesses tyrosine specific protein kinase (Below, tyrosine kinase) inhibiting activity .

[0002]

[Prior Art And Problems To Be Solved By The Invention]

Regarding chemotherapy of cancer , drug which drug and the cell division which DNA synthesis inhibition are done inhibition is done has beenused mainly.

but these drug generally show toxicity vis-a-vis cell , when theaction is effective vis-a-vis cancer cell which is separated quickly, itis, in many cases because at that action is not limited in cancer cell ,possess strong toxicity , as a result fact that it becomes the problem where side effect which is based on that is large is present state .

[0003]

As for tyrosine kinase , it is known well that central function is administeredin differentiation & multiplication and intracellular signal transduction mechanism of the cell .

Therefore failure of control of intracellular tyrosine kinase activity brings differentiationmultiplication mechanism of cell , and abnormality of cellular signal transduction mechanism isthought thing which participates in pathopoiesis of many disorder directly.

for example arteriosclerosis (American Journal of Physiology (0002 - 9513, AJPHA) 1,991,260 (4 -part 1) , C721-C730.); Biochemical and Biophysical Research Communications (0006 - 291 X, BBRCA) 1,993,192 (3), 1319 - 1326. Such as), platelet aggregation (FEBS Letters.1990, 263 (1), 104 - 108. ; FEBS Letters.1992, 309 (1), 10 - 14.

(J.Invest.Dermatol.1990,95,75-95); 炎症 (Molecular Pharmacology.1990,37,519-525.;International Immunology.1992,4(4), 447-453.等)等である。

またチロシンキナーゼ活性は正常細胞に比べ、より頻繁に腫瘍細胞において検出されることも知られている(Cell,1987,50,823)。

なかでも HER2、EGF レセプター等の増殖因子受容体チロシンキナーゼは癌の形成への関与が大きいことが明らかとなっており、臨床的にもヒト癌細胞においてこの受容体チロシンキナーゼ活性が特に亢進していることも見いだされている(Cancer Res.1991,51,4430-4435;Cancer Res.1992,52,3636-3641.;Cancer Chemother.Pharmacol.1993,32,1-19.等)。

さらに、脳、肺、胃腸、頭頸部、膀胱、前立腺、卵巣、食道、子宮等、数多くの腫瘍において HER2、EGF レセプターのチロシンキナーゼが過剰に発現していることも示されている (Med.Bull.,1991,47,87;Expert.Opin.Invest.Drugs,1994,3(6), 577-595;特開平 5-208911)。

また癌の転移に関係の深い血管新生においても EGF レセプターの関与が示されている (J.Biol.Chem.1995,129,895-898;Cancer Res.1995,55,3772-3776)。

従って、チロシンキナーゼ活性を阻害する薬剤が動脈硬化等の上記に示したチロシンキナーゼが関与する疾患の予防や治療の他、新しい作用機序を有し、多くの癌種に適応しうる副作用の少ない制癌剤として有用であると考えられる。

【0004】

従来のチロシンキナーゼ阻害物質としては、例えば、アープスタチン(Erbstatin)、ラベンダスチン(Lavendustin)、ハービマイシン A(HerbimycinA)、ゲニスタイン(Genistein)、ベンジリデンマロノニトリル誘導体(特開平 2-138238 号公報)、 α -シアノケイ皮酸アミド誘導体(特開昭 62-39523 号公報)、3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシステレン誘導体(特開昭 62-39522 号公報)、3,5-t-ブチル-4-ヒドロキシステレン誘導体(特開昭 62-39523 号公報)等が挙げられ、また

Such as),immunological abnormality (FEBS Letters.1991, 279 (2), 319 - 322. ; J Immunol.1991, 146 (9), 2965 - 2971. ; Nature , 1992, 358, 253-255. etc), psoriasis (J.Invest.Dermatol.1990, 95, 75-95); it is a inflammation (Molecular pharmacology .1990, 37, 519-525.;international Immunology .1992, 4 (4), 447 - 453. Such as) etc.

In addition tyrosine kinase activity from has been known also that it is detected to frequent in tumor cell in comparison with normal cell , (Cell (0092 - 8674), 1987, 50 and 823).

And as for HER2, EGF receptor or other growth factor receptor tyrosine kinase it has become clear among them, for participation to formation of cancer to be large, in human cancer cell this receptor tyrosine kinase activity has been discovered also fact that especially accentuation it has done in clinical , (Cancer Res.1991, 51, 4430-4435;Cancer Res.1992, 52, 3636-3641.;Cancer Chemother.Pharmacol .1993, 32, 1-19. etc).

Furthermore, also tyrosine kinase of HER2, EGF receptor having revealed in excess in, many tumor such as brain , lung , gastrointestinal , head neck portion , bladder , prostate , ovary , esophagus , uterus is shown, (Med.Bull., 1991, 47, 87;Expert.Opin.Invest.Drugs, 1994, 3 (6), 577 - 595; Japan Unexamined Patent Publication Hei 5-208911).

In addition participation of EGF receptor is shown regarding neovascularization whose relationship is deep in transfer of cancer , (Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3). 1,995,129,895 - 898; Cancer Res.1995, 55, 3772-3776).

Therefore, other than prevention and treatment of disorder where tyrosine kinase which the drug which tyrosine kinase activity inhibition is done on arteriosclerosis or other description above is shown participates, it possesses new action mechanism , it is thought that it is useful, as anticancer drug where side effect which can be adapted to many cancer kinds is little.

【0004】

As conventional tyrosine kinase inhibitor , for example [aabusutachin] (Erbstatin) , Raven Das tin (Lavendustin) , herbimycin A (HerbimycinA) , genistein (Genistein) , benzilidene malononitrile derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 138238disclosure) , the;al -cyano cinnamic acid amide derivative (Japan Unexamined Patent Publication Showa 62-39523disclosure) , 3 and 5 -diisopropyl -4- hydroxystyrene derivative (Japan Unexamined Patent Publication Showa 62-39522disclosure) , 3 and 5 -t-butyl -4- hydroxystyrene derivative you can list (Japan Unexamined

最近では、キナゾリン誘導体(特開平 6-73025 号公報、特開平 5-208911 号公報)に代表されるジアリルアミン化合物(Exp.Opin.Ther.Patents,1995,5(12), 1245-57;ibid,805-817)が報告されている。

【0005】

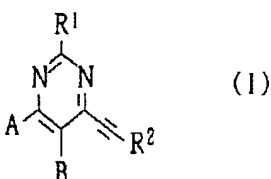
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意検討の結果、特定構造のエチニルピリミジン誘導体が強力なチロシンキナーゼ阻害活性と癌細胞増殖抑制作用を有することを見出し、本発明に到達した。

即ち、本発明の要旨は、下記一般式(I)で表されるエチニルピリミジン誘導体並びにそれらの水和物、薬理学的に許容される塩、光学活性形、ラセミ体およびジアステレオマー混合物(以下、「本発明のエチニルピリミジン誘導体」ともいう)、

【0006】

【化 21】

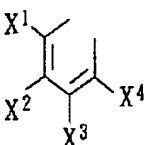


【0007】

〔但し、上記一般式(I)中、A、B はそれぞれ独立して(1)ニトロ基;(2) $(\text{CH}_2)_{n'}\text{NR}^3\text{R}^4$ (式中、 n' は 0 または 1 を表し、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して (a)水素原子;または(b)カルボキシ基もしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ のアルキル基を表す);または A、B が一緒になって環を形成し、(3)〕

【0008】

【化 22】



Patent Publication Showa 62-39523disclosure) etc, diallyl amine compound (Exp.Opin.Ther.Patents, 1995, 5 (12), 1245 - 57; ibid, 805-817) which in addition recently, isrepresented in quinazoline derivative (Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-73025disclosure , Japan Unexamined Patent Publication Hei 5-208911disclosure) is reported.

【0005】

[Means to Solve the Problems]

these inventors , result of diligent investigation , discovering fact that ethinyl pyrimidine derivative ofspecific structure has strong tyrosine kinase inhibiting activity and cancer cell growth inhibition , arrived in this invention .

Namely, as for gist of this invention , ethinyl pyrimidine derivative and those hydrate , pharmacologically acceptable salt , optical activity shapes which are displayed with below-mentioned General Formula (I), the racemate and diastereomer mixture (Below, "ethinyl pyrimidine derivative of this invention " with you call),

【0006】

[Chemical Formula 21]

【0007】

{However, in above-mentioned General Formula (I), as for A, B becomingindependent respectively, (1) nitro group ; (2) - $(\text{CH})_2$ - NR^3R^4 (In Formula, n' displays 0 or 1 , R^3 , R^4 becomingindependent respectively, displays alkyl group of optionally substitutable $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ with (a) hydrogen atom ; or (b) carboxyl group or alkoxy carbonyl group of $\text{C}_1\sim\text{C}_5$.); or the A, B becoming simultaneous, it forms ring, (3) }

【0008】

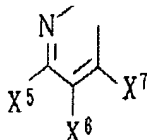
[Chemical Formula 22]

【0009】

{式中、 $X^1 \sim X^4$ はそれぞれ独立して(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、(c)ニトロ基、(d)-OR' (式中、R' は(i)酸素原子を1個含んでもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、または(ii) $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、アミノ基もしくはモルホリノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)、(e) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表すか、または(f)隣接する置換基が一緒になって環を形成し、 $C_1 \sim C_5$ のオキシアルキレン基を表す);(4)}

【0010】

【化 23】

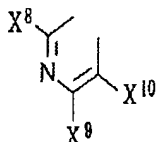


【0011】

(式中、 $X^5 \sim X^7$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す);(5)

【0012】

【化 24】



【0013】

(式中、 $X^8 \sim X^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す);(6)

【0014】

【化 25】

【0009】

{In Formula, $X^{sup>1}</sup> \sim X^{sup>4}</sup>$ becoming independent respectively, (a) hydrogen atom , (b) halogen atom , (c) nitro group , (d) -OR* (In Formula, R' displays alkyl group of optionally substitutable $C^{sub>1}</sub> \sim C^{sub>5}</sub>$ with cycloalkyl group , or (ii) $C^{sub>1}</sub> \sim C^{sub>5}</sub>$ alkoxy group , amino group or morpholino group of $C^{sub>3}</sub> \sim C^{sub>8}</sub>$ which 1 is possible to include (i) oxygen atom .), displays optionally substitutable amino group with the alkyl group of (e) $C^{sub>1}</sub> \sim C^{sub>5}</sub>$, or or (f) substituent which is adjacent becomes simultaneous and forms ring, displays oxyalkylene group of $C^{sub>1}</sub> \sim C^{sub>5}</sub>$.); (4) }

【0010】

[Chemical Formula 23]

【0011】

(In Formula, $X^{sup>5}</sup> \sim X^{sup>7}</sup>$ becoming independent respectively, displays optionally substitutable amino group with alkoxy group of hydrogen atom , halogen atom , $C^{sub>1}</sub> \sim C^{sub>5}</sub>$ or alkyl group of $C^{sub>1}</sub> \sim C^{sub>5}</sub>$.); (5)

【0012】

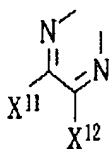
[Chemical Formula 24]

【0013】

(In Formula, $X^{sup>8}</sup> \sim X^{sup>10}</sup>$ becoming independent respectively, displays optionally substitutable amino group with alkoxy group of hydrogen atom , halogen atom , $C^{sub>1}</sub> \sim C^{sub>5}</sub>$ or alkyl group of $C^{sub>1}</sub> \sim C^{sub>5}</sub>$.); (6)

【0014】

[Chemical Formula 25]



[0015]

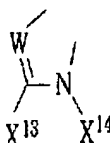
(式中、 X^{11} および X^{12} は水素原子;もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す);(7)

[0015]

(In Formula, X^{11} and X^{12} display alkyl group of hydrogen atom ; or $C_{1 \sim 5}$; (7)

[0016]

[化 26]



[0016]

[Chemical Formula 26]

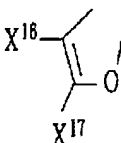
[0017]

[式中、W は窒素原子または $C-X^{15}$ (式中、 X^{15} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表し、 X^{13} および X^{14} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す];(8)

[0017]

{In Formula, W displays nitrogen atom or $C-X^{15}$ (In Formula, X^{15} displays alkyl group of hydrogen atom or $C_{1 \sim 5}$), X^{13} and X^{14} display alkyl group of hydrogen atom or $C_{1 \sim 5}$ }; (8)

[0018]



[化 27]

[0018]

[Chemical Formula 27]

[0019]

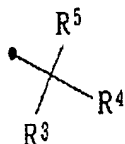
(式中、 X^{16} および X^{17} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表し、 R^1 は(1)水素原子;(2)ハロゲン原子;(3)ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基;(4)フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;(5)カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;(6)ヒドロキシル基;または(7) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されていてもよいアミノ基を表し、 R^2 は(1)

[0019]

To display (In Formula, X^{16} and X^{17} display alkyl group of hydrogen atom or $C_{1 \sim 5}$), $R^{1 \sim 2}$ with (1) hydrogen atom ; (2) halogen atom ; (3) halogen atom with optionally substitutable phenyl group ; (4) phenyl group with alkyl group ; (5) carboxyl group of optionally substitutable $C_{1 \sim 5}$ or alkoxy carbonyl group of $C_{1 \sim 5}$ to display optionally substitutable amino group with alkoxy group ; (6) hydroxyl group ; of optionally substitutable $C_{1 \sim 5}$ or alkyl group of (7) $C_{1 \sim 5}$ or alkanoyl group of $C_{1 \sim 5}$

【0020】

【化 28】

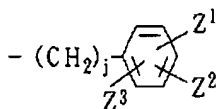


【0021】

＜式中、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して、(a)水素原子;(b)ハロゲン原子、ピリジル基、ピリダジニル基、もしくは $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基で置換されているもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;(c)-COR⁶ (式中、 R^6 は(i)ヒドロキシル基;(ii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;(iii) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されているもよいアミノ基;または(iv)ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基で置換されているもよいフェニル基を表す);(d)

【0022】

【化 29】



【0023】

(式中、 j は 0、1、2 または 3 を表し、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 はそれぞれ独立して、(i)水素原子;(ii)ハロゲン原子;(iii)ヒドロキシル基;(iv) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;または(v) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基を表す);または、 R^3 、 R^4 が互いに環を形成し、(e)(i) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、または(ii) $-(CH_2)_n$ R^{20} (式中、 n は 0、1 または 2 を表し、 R^{20} はカルボキシ基を表すか、またはカルボキシ基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されているもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基を表す)で置換されているもよいアミノ基;(f)

【0024】

【化 30】

as for the $R^{>2}$ (1)

【0020】

【Chemical Formula 28】

【0021】

In Formula, as for $R^{>3}$, $R^{>4}$ becoming independent respectively, with (a) hydrogen atom; (b) halogen atom, pyridyl group, pyridazinyl group, or cycloalkyl group of $C_3 \sim C_8$ alkyl group; of the optionally substitutable C_1 C_5 (c) -COR⁶ (In Formula, $R^{>6}$ with alkyl group of alkoxy group; (iii) $C_1 \sim C_5$ of (i) hydroxyl group; (ii) $C_1 \sim C_5$ displays optionally substitutable phenyl group with optionally substitutable amino group; or (iv) halogen atom or the alkoxy group of $C_1 \sim C_5$.); (d)

【0022】

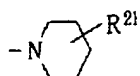
【Chemical Formula 29】

【0023】

(In Formula, j displays 0, 1 and 2 or 3, $Z^{>1}$, $Z^{>2}$, $Z^{>3}$ becoming independent respectively, displays alkoxy group; of (i) hydrogen atom; (ii) halogen atom; (iii) hydroxyl group; (iv) $C_1 \sim C_5$ or alkoxy carbonyl group of (v) $C_1 \sim C_5$.); Or, $R^{>3}$, $R^{>4}$ to form ring mutually, alkyl group, of (e) (i) $C_1 \sim C_5$ or (ii) - with $(CH_2)_n R^{20}$ (In Formula, n^* displays 0, 1 or 2, $R^{>20}$ displays the carboxyl group, or displays cycloalkyl group of optionally substitutable $C_3 \sim C_8$ with alkoxy carbonyl group of carboxyl group or $C_1 \sim C_5$.) optionally substitutable amino group; (f)

【0024】

【Chemical Formula 30】

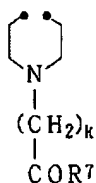


【0025】

(式中、 R^{21} はカルボキシル基または $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基を表す);(g)

【0026】

【化 31】

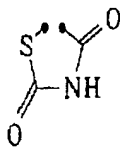


【0027】

(式中、 k は 1、2、3 または 4 を表し、 R^7 は(i)ヒドロキシル基;(ii)ヒドロキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基;または(iii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基を表す);(h)

【0028】

【化 32】

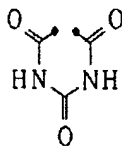


【0029】

(i)

【0030】

【化 33】



【0031】

(j)

【0032】

【0025】

(In Formula, R^{21} displays alkoxy carbonyl group of carboxyl group or $C_{1 \sim 5}$.); (g)

【0026】

【Chemical Formula 31】

【0027】

(In Formula, k displays 1, 2 and 3 or 4 , $R^{7 \sim 7}$ displays alkoxy group of optionally substitutable amino group ; or (iii) $C_{1 \sim 5}$ with (i) hydroxyl group ; (ii) hydroxyl group or the $C_{1 \sim 5}$ alkyl group .); (h)

【0028】

【Chemical Formula 32】

【0029】

(i)

【0030】

【Chemical Formula 33】

【0031】

(j)

【0032】

【化 34】



[Chemical Formula 34]

【0033】

;または(k)

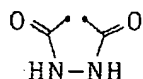
【0033】

; Or (k)

【0034】

【0034】

【化 35】



[Chemical Formula 35]

【0035】

を表す。

【0035】

You display.

R⁵ は(a)ヒドロキシル基;(b)C₁ ~C₅ のアルキル基;(c)C₁ ~C₅ のアルコキシカルボニル基;(d)C₁ ~C₅ のアルカノイルオキシ基;(e)カルボキシル基;(f)

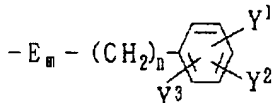
As for R⁵ alkanoyl oxy group ; (e) carboxyl group ; of alkoxy carbonyl group ; (d) C₁ ~C₅ of alkyl group ; (c) C₁ ~C₅ of (a) hydroxyl group ; (b) C₁ ~C₅ (f)

【0036】

【0036】

【化 36】

[Chemical Formula 36]



【0037】

【0037】

〔式中、m は 0 または 1 を表し、n は 0、1、2 または 3 を表し、E は(i)酸素原子;(ii)-NHSO₂-;(iii)-NHCO-;または(iv)-NR⁷-〔式中、R⁷ は 1)水素原子;2)C₁ ~C₅ のアルキル基;もしくは 3)ヒドロキシル基、カルボキシル基、もしくは C₁ ~C₅ のアルコキシカルボニル基で置換されていてよい C₁ ~C₅ のアルキル基を表す)を表し、Y¹、Y²、Y³ はそれぞれ独立して、(i)水素原子;(ii)ハロゲン原子;(iii)ヒドロキシル基;(iv)C₁ ~C₅ のアルキル基;または(v)C₁ ~C₅ のアルコキシ基を表す〕;(g)-O-(CO)_p-G-COR⁸〔式中、p は 0 または 1 を表し、G は(i)ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてよい C₁ ~C₅ のアルキレン基;または(ii)〕

{In Formula, m displays 0 or 1, n displays 0, 1 and 2 or 3, E (i) oxygen atom ; (ii) -NHSO₂-; (iii) -NHCO-; or (iv) -NR⁷- the alkyl group ; of (In Formula, as for R⁵ 1) hydrogen atom ; 2) C₁ ~C₅ or 3) displays alkyl group of optionally substitutable C₁ ~C₅ with the alkoxy carbonyl group of hydroxyl group, carboxyl group, or C₁ ~C₅.) You display, Y¹, Y², Y³ becoming independent respectively, displays alkyl group ; of (i) hydrogen atom ; (ii) halogen atom ; (iii) hydroxyl group ; (iv) C₁ ~C₅ or alkoxy group of (v) C₁ ~C₅ ; (g) -O- (CO)_p-G-COR⁸ {In Formula, p to display 0 or 1, as for G with the (i) hydroxyl group or acetoxy group alkylene group ; of optionally substitutable C₁ ~C₅ or (ii) }

【0038】

【化 37】

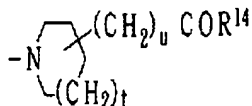


【0039】

を表し、 R^8 は (i) ヒドロキシル基; (ii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基; または (iii) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す]; (h) $-NR^9$ R^{10} { 式中、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、(i) 水素原子; (ii) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基; (iii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基; または (iv) $-(CO)_q-L-(CO)_r$ R^{11} { 式中、 q および r は 0 または 1 を表し、 L は 1) ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよく、酸素原子を介していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキレン基; または 2) $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレン基を表し、 R^{11} は 1) ヒドロキシル基; 2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ基; 3) ピバロイルオキシメトキシ基; または 4) $-NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} は a) 水素原子; b) ヒドロキシル基; または c) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表し、 R^{13} は a) 水素原子; b) フェニル基、カルボキシル基もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基; c) $C_1 \sim C_7$ のアルコキシカルボニル基; d) シアノ基; e) フェニル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基; f) フェニル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいスルホニル基; または g) $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基を表す) } を表すか、または R^9 、 R^{10} が一緒になって環を形成し、(v) }

【0040】

【化 38】



【0038】

【Chemical Formula 37】

【0039】

You display, $R^{⁸}$ displays optionally substitutable amino group with alkoxy group ; of (i) hydroxyl group ; (ii) $C^{₁} \sim C^{₅}$ or alkyl group of (iii) $C^{₁} \sim C^{₅}$; (h) $-NR^{⁹}$ $R^{¹⁰}$ { In Formula, $R^{⁹}$, $R^{¹⁰}$ becoming independent respectively, cycloalkyl group ; of optionally substitutable $C^{₃} \sim C^{₈}$ or (iv) - displays $(CO)^{_q}$ $-L-(CO)^{_r}$ $R^{¹¹}$ { In Formula, q and r to display 0 or 1, L 1) alkylene group ; of $C^{₁} \sim C^{₅}$ which is possible to be through optionally substitutable, oxygen atom with hydroxyl group or acetoxy group or 2) to display cycloalkylene group of $C^{₃} \sim C^{₈}$, as for $R^{¹¹}$ 1) alkoxy group ; 3) pivaloyl oxy methoxy group ; of hydroxyl group ; 2) $C^{₁} \sim C^{₂₀}$ or 4) $-NR^{¹²}$ $R^{¹³}$ (In Formula, as for $R^{¹²}$ a) hydrogen atom ; b) hydroxyl group ; or alkyl group of the c) $C^{₁} \sim C^{₅}$ displaying, $R^{¹³}$ with a) hydrogen atom ; b) phenyl group, carboxyl group or hydroxyl group with alkoxy carbonyl group ; d) cyano group ; e) phenyl group of alkyl group ; c) $C^{₁} \sim C^{₇}$ of optionally substitutable $C^{₁} \sim C^{₅}$ or alkyl group of $C^{₁} \sim C^{₅}$ displays alkanoyl group of optionally substitutable sulfonyl group ; or g) $C^{₁} \sim C^{₅}$ with alkyl group of optionally substitutable carbamoyl group ; f) phenyl group or $C^{₁} \sim C^{₅}$) } with the alkoxy carbonyl group of alkyl group ; (iii) $C^{₁} \sim C^{₅}$ of (i) hydrogen atom ; (ii) $C^{₁} \sim C^{₅}$, or or $R^{⁹}$, $R^{¹⁰}$ becomes simultaneous and forms ring, (v) }

【0040】

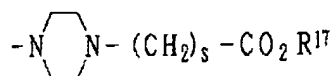
【Chemical Formula 38】

【0041】

[式中、t および u は 0、1 または 2 を表し、R¹⁴ は 1) ヒドロキシ基; 2) C₁ ~ C₂₀ のアルコキシ基; 3) ピバロイルオキシメトキシ基; 4) -NR¹⁵R¹⁶ (式中、R¹⁵ は a) 水素原子; b) ヒドロキシ基; または c) C₁ ~ C₅ のアルキル基を表し、R¹⁶ は a) 水素原子; b) フェニル基、カルボキシル基および/またはヒドロキシル基で置換されていてもよい C₁ ~ C₅ のアルキル基; または c) シアノ基を表す); (vi)]

【0042】

【化 39】

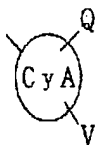


【0043】

[式中、s は 0、1、または 2 を表し、R¹⁷ は 1) ヒドロキシ基; 2) C₁ ~ C₂₀ のアルコキシ基; 3) ピバロイルオキシメトキシ基; または 4) ヒドロキシ基もしくは C₁ ~ C₅ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す] を表す > を表すか、または、(2)

【0044】

【化 40】



【0045】

(式中、CyA はベンゼン環、ピリジン環、またはピロール環を表し、Q はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、V は (1) 水素原子、(2) C₁ ~ C₅ のアルコキシカルボニル基、(3) カルボキシル基、または (4) C₁ ~ C₅ のアルコキシカルボニル基もしくはカルボキシル基で置換されていてもよい C₁ ~ C₅ アルキル基を表す) を表す]; これらの化合物および薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物に存する。

本発明の医薬組成物は、チロシンキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する予防及び/又は治療剤、具体的には、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、癌細胞増殖抑制薬として使用される。

【0041】

{In Formula, t and u display 0, 1 or 2, R¹⁴ 1) displays alkoxy group; 3) pivaloyl oxy methoxy group; 4) -NR¹⁵R¹⁶ (In Formula, as for R¹⁵ a) a hydrogen atom; b) hydroxyl group; of hydroxyl group; 2) C₁ ~ C₂₀ or alkyl group of c) C₁ ~ C₅ displays alkyl group; or c) cyano group of optionally substitutable C₁ ~ C₅ with a) hydrogen atom; b) phenyl group, carboxyl group and/or hydroxyl group.) }; (vi)

【0042】

【Chemical Formula 39】

【0043】

{In Formula, s displays 0, 1 or 2, R¹⁷ 1) alkoxy group; 3) pivaloyl oxy methoxy group; or 4) of hydroxyl group; 2) C₁ ~ C₂₀ displays optionally substitutable amino group with alkyl group of hydroxyl group or the C₁ ~ C₅ is displayed } displays > which is displayed or, or, (2)

【0044】

【Chemical Formula 40】

【0045】

It exists in pharmaceutical composition which displays (In Formula, CyA displays benzene ring, pyridine ring, or pyrrole ring; Q displays optionally substitutable phenyl group with halogen atom, V displays optionally substitutable C₁ ~ C₅ alkyl group with alkoxy carbonyl group, (3) carboxyl group, of (1) hydrogen atom, (2) C₁ ~ C₅ or alkoxy carbonyl group or carboxyl group of (4) C₁ ~ C₅ and); including these compound and pharmacologically acceptable carrier becomes.

pharmaceutical composition of this invention prevention and/or therapeutic agent, for disorder which originates in the accentuation of activity of tyrosine kinase concretely, is used as anticancer drug, immunosuppressant, platelet aggregation inhibitor, arteriosclerosis treatment drug, antiinflammation

症剤、癌細胞増殖抑制薬として使用される。

なお、以下、本発明においてはこれらを単に「チロシンキナーゼ阻害薬」ともいう。

【0046】

【発明の実施の形態】

以下、本発明につき詳細に説明する。

本発明の化合物は前記一般式(I)で表されるエチニルピリミジン誘導体である。

一般式(I)において、定義されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられ、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチロキシ基、ネオペンチロキシ基等が挙げられる。

$C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基等が挙げられる。

【0047】

また前記一般式(I)で表される本発明のエチニルピリミジン誘導体は、公知の方法により相当する酸または塩基によって塩に変換される。

形成しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、あるいは炭酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、しゅう酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸の塩が挙げられる。

また、エチニルピリミジン誘導体がカルボン酸等の酸性基を有する場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属の塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属の塩、あるいは、アンモニウム塩、薬理的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシエチル)アミン、リジン、アルギニン、*N*-メチル-D-グルカミン

agent, cancer cell growth inhibitor.

Furthermore, below, regarding to this invention, "tyrosine kinase inhibitor" with you say thesesimply.

【0046】

[Embodiment of the Invention]

You explain in detail below, concerning this invention.

compound of this invention is ethynyl pyrimidine derivative which is displayed with theaforementioned General Formula (I).

You can list fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom in General Formula (I), as halogen atom which is defined, you can list methyl group, ethyl group, *n*-propyl group, *iso*-propyl group, *n*-butyl group, *iso*-butyl group, *s*-butyl group, *t*-butyl group, *n*-pentyl group, neopentyl group etc as alkyl group of $C_{1 \sim 5}$, you can list the methoxy group, ethoxy group, *n*-propoxy group, *iso*-propoxy group, *n*-butoxy group, *iso*-butoxy group, *s*-butoxy group, *t*-butoxy group, *n*-pentyloxy group, neopentyl oxy group etc as alkoxy group of $C_{1 \sim 5}$.

As alkanoyl group of $C_{1 \sim 5}$, you can list formyl group, acetyl group, propanoyl group, butyryl group, isobutyryl group, valeryl group etc.

【0047】

In addition ethynyl pyrimidine derivative of this invention which is displayed with theaforementioned General Formula (I) is converted to salt with acid or base which is suitable with known method.

You can list salt of for example acetate, sulfate, carbonate, phosphate or other inorganic acid salt, or formic acid salt, acetate, propionate, lactate, oxalate, fumarate, maleate, citrate, tartrate, benzoate, phthalate, methane sulfonate, 4-toluene sulfonic acid, isethionate, glucuronate, gluconate or other organic acid as salt which it can form.

In addition, when ethynyl pyrimidine derivative has carboxylic acid or other acidic group, you can list to salt, or ammonium salt, pharmacological of salt, magnesium salt, calcium salt or other alkaline earth metal of sodium salt, potassium salt or other alkali metal salt of acceptable organic amine (tetramethyl ammonium, triethylamine, cyclohexylamine, benzylamine, phenethylamine, monoethanolamine, diethanolamine, tris(hydroxyethyl) amine, lysine, arginine, *N*-methyl-D-glucamine etc).

等)の塩が挙げられる。

なお、エチニルピリミジン誘導体が第3級のアミノ基および/またピリジル基を有する場合には、それぞれ、アンモニウム塩、ピリジニウム塩を形成する場合もある。

【0048】

なお、本発明のエチニルピリミジン誘導体は、水和物も形成することができる。

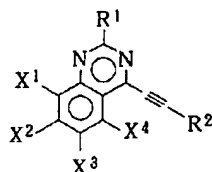
以下、本発明の具体例を示す。

以下、Me は、メチル基を、Et はエチル基を、Pr はプロピル基を、Bu はブチル基を、Ph はフェニル基を表す。

【0049】

【表 1】

表 - 1



| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|
| H | H | H | H | H | |
| H | H | H | OMe | H | |
| H | H | H | OEt | H | |
| H | H | H | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OMe | OEt | H | |
| H | H | OMe | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Bu | H | |
| H | H | OMe | OH | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | OMe | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | OMe | OMe | H | H | |

Furthermore, when ethynyl pyrimidine derivative it possesses amino group of tertiary and /and pyridyl group , when respectively, ammonium salt , pyridinium salt is formed, it is.

【0048】

Furthermore, ethynyl pyrimidine derivative of this invention can form also hydrate .

Below, embodiment of this invention is shown.

Below, as for Me, methyl group , as for Et ethyl group , as for Pr propyl group , as for Bu butyl group , as for Ph the phenyl group is displayed.

【0049】

[Table 1]

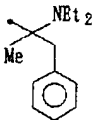
【0050】

[0050]

【表 2】

[Table 2]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------|---|
| H | H | O ^t Bu | OMe | H |  |
| H | H | O-CH ₂ -O | | H | |
| H | H | H | O-CH ₂ -O | | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₃ -O | | H | |
| H | H | H | Cl | H | |
| H | H | Cl | Cl | H | |
| H | H | H | Br | H | |
| H | H | H | F | H | |
| H | H | Me | Me | H | |
| H | O-CH ₂ -O | | H | H | |
| H | OEt | OEt | H | H | |
| H | H | H | OEt | OEt | |
| H | H | H | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ^t Bu | OMe | H | |
| H | H | Bt | Et | H | |
| H | H | Br | Br | H | |
| H | H | H | -NHMe | H | |
| H | H | -NHMe | H | H | |
| H | H | H | -NH ₂ | H | |
| H | H | -NH ₂ | H | H | |

【0051】

[0051]

【表 3】

[Table 3]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|------------------------------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|----------------|
| H | H | H | -NMe ₂ | H | |
| H | H | -NMe ₂ | H | H | |
| -NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| -NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| -NH ₂ | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| -NH ₂ | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| -NH ₂ | H | O-CH ₂ -O | | H | |
| -NH ₂ | H | H | -NMe ₂ | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | H | -NMe ₂ | H | |
| Cl | H | OMe | OMe | H | |
| Cl | H | OBt | OBt | H | |
| -NMe ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| -NMe ₂ | H | H | H | H | |
| -OMe | H | OMe | OMe | H | |
| OCH ₂ CO ₂ H | H | OMe | OMe | H | |
| OCH ₂ CO ₂ H | H | OBt | OBt | H | |
| Me | H | H | H | H | |
| Ph | H | OBt | OBt | H | |
| Ph | H | H | H | H | |

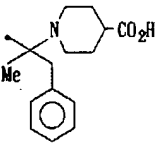
【0052】

【表 4】

[0052]

[Table 4]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|--------------------------------------|----------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | H | OMe | H | |
| H | H | H | OBt | H | |
| H | H | H | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OMe | OEt | H | |
| H | H | OMe | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Bu | H | |
| H | H | OMe | OH | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | OMe | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | OMe | OMe | H | H | |
| H | H | O ⁱ Bu | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ -O | | H | |
| H | H | H | O-CH ₂ -O | | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |

【0053】

【表 5】

【0053】

[Table 5]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|
| H | H | O-(CH ₂) ₃ -O | H | H | |
| H | H | H | Cl | H | |
| H | H | Cl | Cl | H | |
| H | H | H | Br | H | |
| H | H | H | F | H | |
| H | H | Me | Me | H | |
| H | | O-CH ₂ -O | H | H | |
| H | OBt | OBt | H | H | |
| H | H | H | OBt | OBt | |
| H | H | H | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ^t Bu | OMe | H | |
| H | H | Et | Et | H | |
| H | H | Br | Br | H | |
| H | H | H | -NHMe | H | |
| H | H | -NHMe | H | H | |
| H | H | H | -NH ₂ | H | |
| H | H | -NH ₂ | H | H | |
| H | H | H | -NMe ₂ | H | |
| H | H | -NMe ₂ | H | H | |

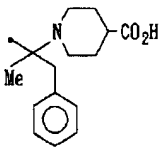
【0054】

【表 6】

[0054]

[Table 6]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|------------------------------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| -NH ₂ | H | OMe | OMe | H |  |
| -NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| -NH ₂ | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| -NH ₂ | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| -NH ₂ | H | O-CH ₂ -O | | H | |
| -NH ₂ | H | H | -NMe ₂ | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | H | -NMe ₂ | H | |
| Cl | H | OMe | OMe | H | |
| Cl | H | OBt | OBt | H | |
| -NMe ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| -NMe ₂ | H | H | H | H | |
| -OMe | H | OMe | OMe | H | |
| OCH ₂ CO ₂ H | H | OMe | OMe | H | |
| OCH ₂ CO ₂ H | H | OBt | OBt | H | |
| Me | H | H | H | H | |
| Ph | H | OBt | OBt | H | |
| Ph | H | H | H | H | |

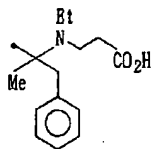
【0055】

[0055]

【表 7】

[Table 7]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|--------------------------------------|----------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | H | OMe | H | |
| H | H | H | OEt | H | |
| H | H | H | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OMe | OEt | H | |
| H | H | OMe | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Bu | H | |
| H | H | OMe | OH | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | OMe | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | OMe | OMe | H | H | |
| H | H | O ⁱ Bu | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ -O | | H | |
| H | H | H | O-CH ₂ -O | | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |

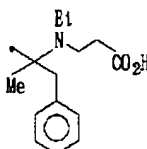
【0056】

【表 8】

[0056]

[Table 8]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | O-(CH ₂) ₃ -O | | H |  |
| H | H | H | Cl | H | |
| H | H | Cl | Cl | H | |
| H | H | H | Br | H | |
| H | H | H | F | H | |
| H | H | Me | Me | H | |
| H | O-CH ₂ -O | | H | H | |
| H | OEt | OEt | H | H | |
| H | H | H | OEt | OEt | |
| H | H | H | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ^t Bu | OMe | H | |
| H | H | Bt | Et | H | |
| H | H | Br | Br | H | |
| H | H | H | -NHMe | H | |
| H | H | -NHMe | H | H | |
| H | H | H | -NH ₂ | H | |
| H | H | -NH ₂ | H | H | |
| H | H | H | -NMe ₂ | H | |
| H | H | -NMe ₂ | H | H | |

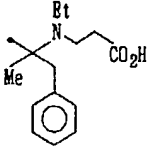
【0057】

【表 9】

[0057]

[Table 9]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|------------------------------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| -NH ₂ | H | OMe | OMe | H |  |
| -NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| -NH ₂ | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| -NH ₂ | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| -NH ₂ | H | O-CH ₂ -O | | H | |
| -NH ₂ | H | H | -NMe ₂ | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | H | -NMe ₂ | H | |
| Cl | H | OMe | OMe | H | |
| Cl | H | OBt | OBt | H | |
| -NMe ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| -NMe ₂ | H | H | H | H | |
| -OMe | H | OMe | OMe | H | |
| OCH ₂ CO ₂ H | H | OMe | OMe | H | |
| OCH ₂ CO ₂ H | H | OBt | OBt | H | |
| Me | H | H | H | H | |
| Ph | H | OBt | OBt | H | |
| Ph | H | H | H | H | |

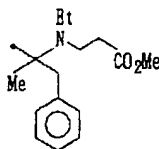
【0058】

【表 10】

[0058]

[Table 10]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|--------------------------------------|----------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | H | OMe | H | |
| H | H | H | OEt | H | |
| H | H | H | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OMe | OEt | H | |
| H | H | OMe | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Bu | H | |
| H | H | OMe | OH | H | |
| H | H | OEt | OBt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | OMe | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | OMe | OMe | H | H | |
| H | H | O ⁱ Bu | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ -O | | H | |
| H | H | H | O-CH ₂ -O | | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |

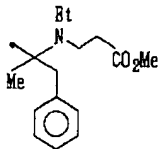
【0059】

【表 11】

[0059]

[Table 11]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | O-(CH ₂) ₃ -O | | H |  |
| H | H | H | Cl | H | |
| H | H | Cl | Cl | H | |
| H | H | H | Br | H | |
| H | H | H | F | H | |
| H | H | Me | Me | H | |
| H | O-CH ₂ -O | | H | H | |
| H | OBt | OBt | H | H | |
| H | H | H | OBt | OBt | |
| H | H | H | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ^t Bu | OMe | H | |
| H | H | Et | Bt | H | |
| H | H | Br | Br | H | |
| H | H | H | -NHMe | H | |
| H | H | -NHMe | H | H | |
| H | H | H | -NH ₂ | H | |
| H | H | -NH ₂ | H | H | |
| H | H | H | -NMe ₂ | H | |
| H | H | -NMe ₂ | H | H | |

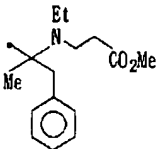
【0060】

【表 12】

[0060]

[Table 12]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|------------------------------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| -NH ₂ | H | OMe | OMe | H |  |
| -NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| -NH ₂ | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| -NH ₂ | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| -NH ₂ | H | O-CH ₂ -O | | H | |
| -NH ₂ | H | H | -NMe ₂ | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | H | -NMe ₂ | H | |
| Cl | H | OMe | OMe | H | |
| Cl | H | OBt | OBt | H | |
| -NMe ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| -NMe ₂ | H | H | H | H | |
| -OMe | H | OMe | OMe | H | |
| OCH ₂ CO ₂ H | H | OMe | OMe | H | |
| OCH ₂ CO ₂ H | H | OBt | OBt | H | |
| Me | H | H | H | H | |
| Ph | H | OBt | OBt | H | |
| Ph | H | H | H | H | |

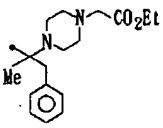
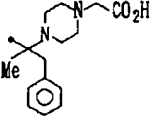
【0061】

【表 13】

[0061]

[Table 13]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| H | H | OiPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OMe | tBu | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OEt | H | |
| H | H | tPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

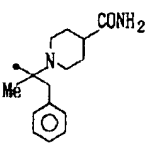
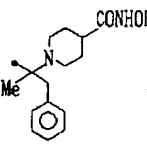
【0062】

【0062】

【表 14】

【Table 14】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

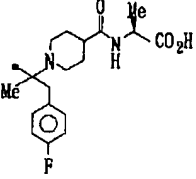
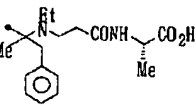
【0063】

【表 15】

[0063]

[Table 15]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ^t Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

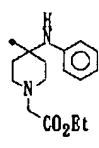
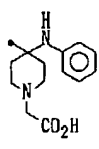
【0064】

【表 16】

[0064]

[Table 16]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

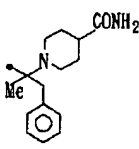
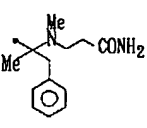
【0065】

【表 17】

[0065]

[Table 17]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| H | H | OiPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OBu | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OiPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

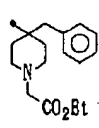
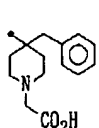
【0066】

【表 18】

[0066]

[Table 18]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H |  |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

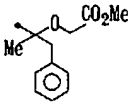
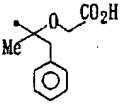
【0067】

【表 19】

[0067]

[Table 19]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|--|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

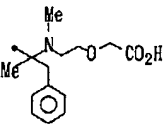
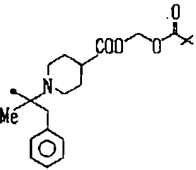
【0068】

【0068】

【表 20】

【Table 20】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|--|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |


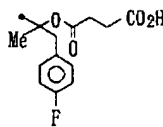
【0069】

【表 21】

[0069]

[Table 21]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

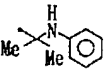
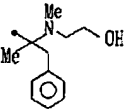
【0070】

【表 22】

【0070】

【Table 22】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| H | H | OiPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OBu | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OiPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

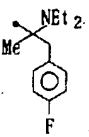

【0071】

【表 23】

【0071】

【Table 23】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| H | H | OiPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OBu | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OiPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

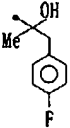

【0072】

【表 24】

【0072】

【Table 24】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

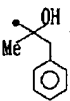
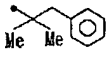
【0073】

【表 25】

【0073】

【Table 25】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

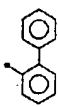
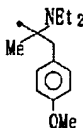
【0074】

【表 26】

【0074】

【Table 26】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

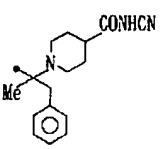
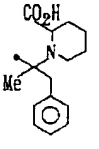
【0075】

【表 27】

[0075]

[Table 27]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| H | H | OiPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OBu | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OEt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OiPr | OiPr | H | |
| H | H | OMe | OiPr | H | |
| H | H | OiPr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OEt | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

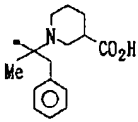
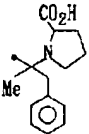
【0076】

【表 28】

[0076]

[Table 28]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

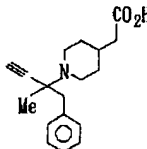
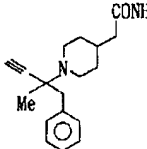
【0077】

【表 29】

[0077]

[Table 29]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|--|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | OPr | OPr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OEt | OEt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

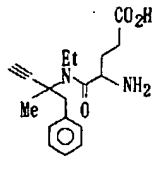
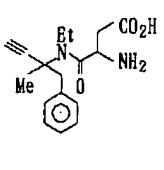
【0078】

【表 30】

[0078]

[Table 30]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|-----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|--|
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ^t Bu | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | -O-CH ₂ O- | | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| NH ₂ | H | OEt | OBt | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | OMe | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | OMe | H | |
| H | H | O-CH ₂ O | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | O-(CH ₂) ₂ -O | | H | |
| H | H | O ⁿ Pr | O ⁿ Pr | H | |
| NH ₂ | H | OMe | OMe | H | |
| NH ₂ | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OBt | OBt | H | |
| F | H | OMe | OMe | H | |

[0079]

【表 31】

[0079]

[Table 31]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH2O- | | H | |
| H | H | H | NMe2 | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe2 | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH2O- | | H | |
| H | H | H | NMe2 | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe2 | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH2O- | | H | |
| H | H | H | NMe2 | H | |
| H | H | NMe2 | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH2O- | | H | |
| H | H | H | NMe2 | H | |
| H | H | NMe2 | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |

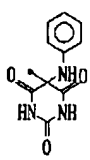
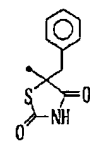
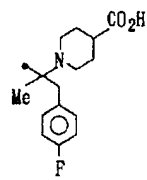
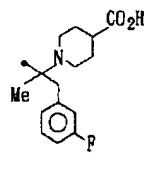
【0080】

【表 32】

[0080]

[Table 32]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |

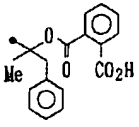
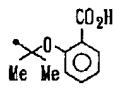
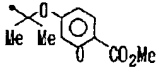
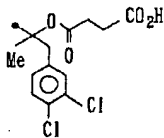
【0081】

【表 33】

[0081]

[Table 33]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |

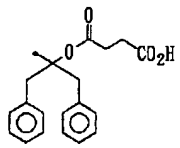
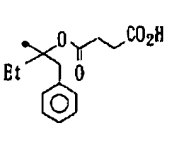
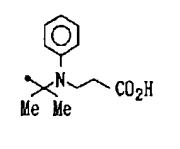
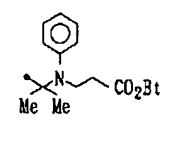
【0082】

【表 34】

【0082】

【Table 34】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |

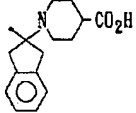
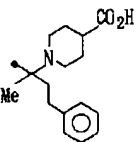
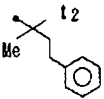

【0083】

【表 35】

[0083]

[Table 35]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |

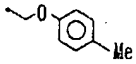
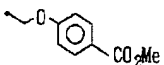
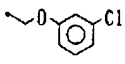
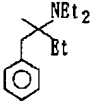
【0084】

【表 36】

[0084]

[Table 36]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |



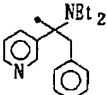
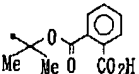
【0085】

【表 37】

[0085]

[Table 37]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |

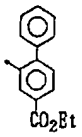
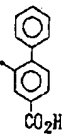
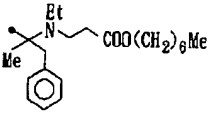
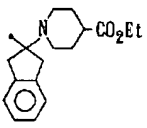
【0086】

【表 38】

[0086]

[Table 38]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |

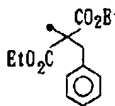
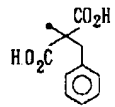
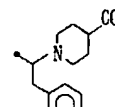
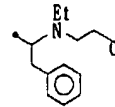
【0087】

【表 39】

【0087】

[Table 39]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | H | H | H | |

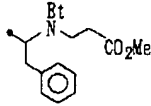
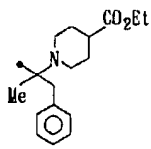
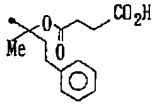
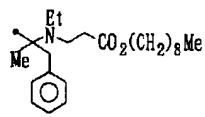
【0088】

【表 40】

[0088]

[Table 40]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |

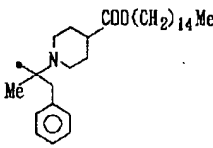
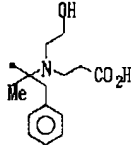
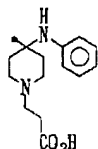
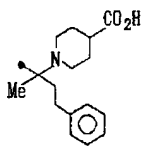
【0089】

【表 41】

【0089】

【Table 41】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |

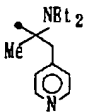
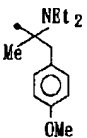
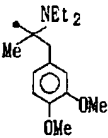
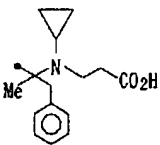
【0090】

【表 42】

[0090]

[Table 42]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | H | H | H | |

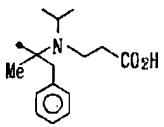
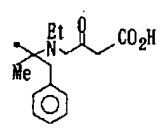
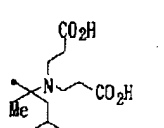
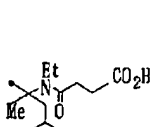
【0091】

【表 43】

【0091】

【Table 43】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |

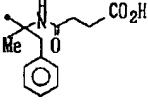
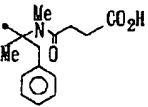
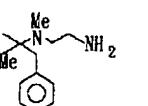
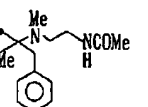
【0092】

【表 44】

【0092】

【Table 44】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H | |

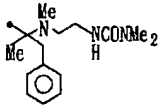
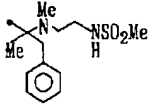
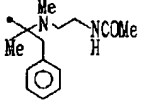
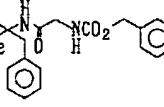
【0093】

【表 45】

[0093]

[Table 45]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |

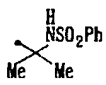
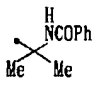
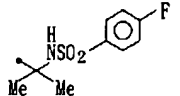
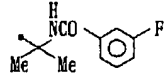
【0094】

【表 46】

[0094]

[Table 46]

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OEt | OEt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |

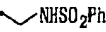
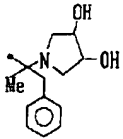
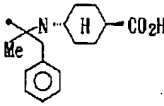
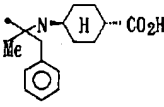
【0095】

【表 47】

【0095】

【Table 47】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |
| H | H | OMe | OMe | H |  |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H | |

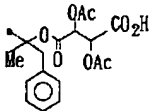
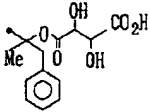
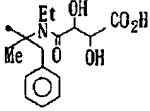
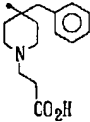
【0096】

【表 48】

【0096】

【Table 48】

表 - 1 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|---|
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | H | H | H |  |
| H | H | OMe | OMe | H | |
| H | H | OBt | OBt | H | |
| H | H | O ⁱ Pr | O ⁱ Pr | H | |
| H | H | -OCH ₂ O- | | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | H | |

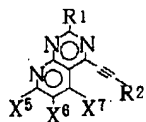
【0097】

【表 49】

[0097]

[Table 49]

表 - 2



| R1 | X5 | X6 | X7 | R2 |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|----|
| H | H | H | H | |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H | |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

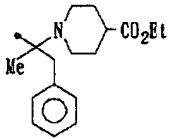
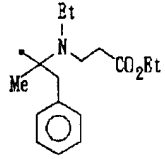
【0098】

【表 50】

[0098]

[Table 50]

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|--|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H | |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H |  |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H | |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |

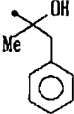
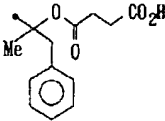
【0099】

【表 51】

【0099】

【Table 51】

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|---|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | iPr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | iPr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

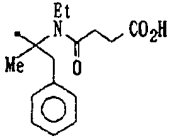
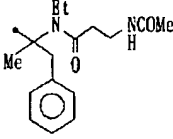
【0100】

【表 52】

[0100]

[Table 52]

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|--|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H | |
| H | NH ₂ | H | H |  |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

[0101]

【表 53】

[0101]

[Table 53]

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|----------------|
| H | H | H | H | |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OnPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H | |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OnPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

Chemical structure of 1-methyl-2-((dimethylamino)methyl)-1-phenylethane.

Chemical structure of 1-methyl-2-((dimethylamino)methyl)-1-phenylethane-1-carboxylic acid.

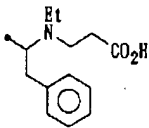
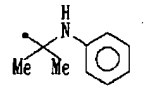
【0102】

【表 54】

[0102]

[Table 54]

表 - 2 (つづき)

| R1 | X5 | X6 | X7 | R2 |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|---|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

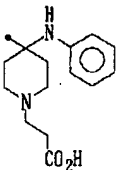
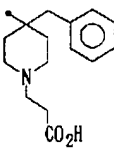
【0103】

【表 55】

[0103]

[Table 55]

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|--|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

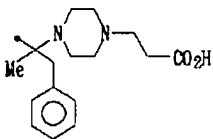
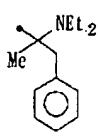
[0104]

【表 56】

[0104]

[Table 56]

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|--|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H | |
| H | NH ₂ | H | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

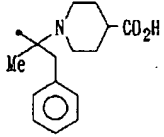
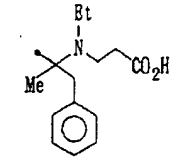
【0105】

【表 57】

【0105】

【Table 57】

表 - 2 (つづき)

| R1 | X5 | X6 | X7 | R2 |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|--|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

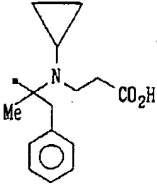
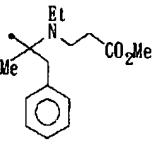
【0106】

【表 58】

[0106]

[Table 58]

表 - 2 (つづき)

| R1 | X5 | X6 | X7 | R2 |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|---|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NBt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H | |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H |  |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

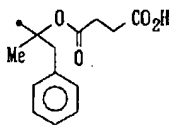
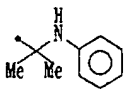
【0107】

【表 59】

[0107]

[Table 59]

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|---|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

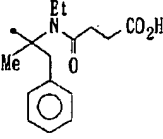
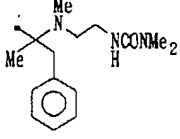
【0108】

【表 60】

[0108]

[Table 60]

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|--|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

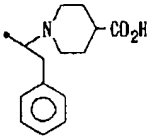
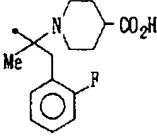
【0109】

【表 61】

【0109】

【Table 61】

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|--|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | O ⁿ Pr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | O ⁿ Pr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

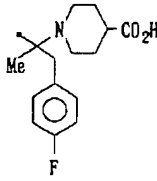
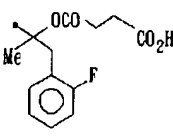
【0110】

【表 62】

[0110]

[Table 62]

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|--|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | O ⁿ Pr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NBt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | O ⁿ Pr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NBt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

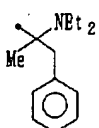
【0111】

【表 63】

[0111]

[Table 63]

表 - 2 (つづき)

| R ¹ | X ⁵ | X ⁶ | X ⁷ | R ² |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|---|
| H | H | H | H |  |
| H | NH ₂ | H | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | NHMe | H | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | NMe ₂ | H | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | H | NMe ₂ | |
| H | OMe | H | H | |
| H | OPr | H | H | |
| H | O ⁱ Pr | H | H | |
| H | NEt ₂ | H | H | |
| H | H | Cl | H | |
| NH ₂ | H | H | H | |

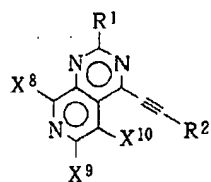
【0112】

[0112]

【表 64】

[Table 64]

表 - 3



| R ¹ | X ⁸ | X ⁹ | X ¹⁰ | R ² |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|----------------|
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |

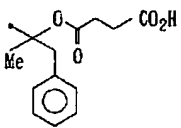
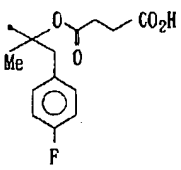
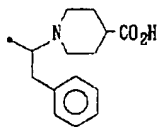
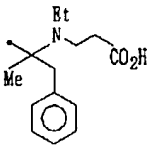
【0113】

【表 65】

[0113]

[Table 65]

表 - 3 (つづき)

| R ¹ | X ⁸ | X ⁹ | X ¹⁰ | R ² |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|---|
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | Me | H |  |
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |

【0114】

【表 66】

[0114]

[Table 66]

表 - 3 (つづき)

| R ¹ | X ⁸ | X ⁹ | X ¹⁰ | R ² |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|----------------|
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |

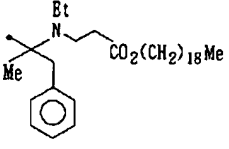
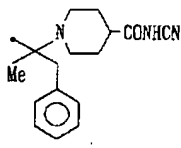
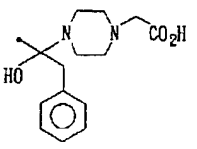
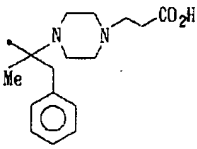
【0115】

【表 67】

[0115]

[Table 67]

表 - 3 (つづき)

| R ¹ | X ⁸ | X ⁹ | X ¹⁰ | R ² |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|---|
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | Me | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |

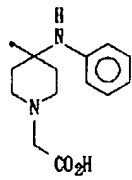
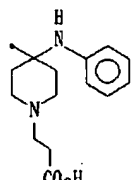
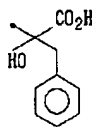
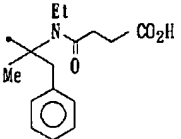
【0116】

【表 68】

[0116]

[Table 68]

表 - 3 (つづき)

| R ¹ | X ⁸ | X ⁹ | X ¹⁰ | R ² |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|---|
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | Me | H |  |
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |

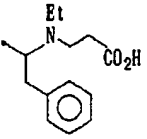
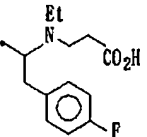
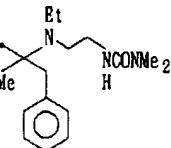
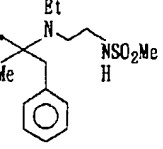
【0117】

【表 69】

[0117]

[Table 69]

表 - 3 (つづき)

| R ¹ | X ⁸ | X ⁹ | X ¹⁰ | R ² |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|---|
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NBt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NBt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |

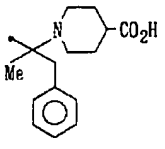
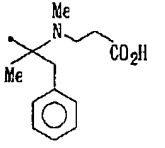
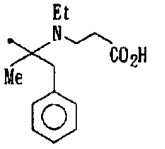
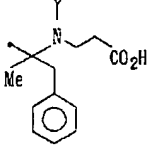
【0118】

【表 70】

【0118】

【Table 70】

表 - 3 (つづき)

| R ¹ | X ⁸ | X ⁹ | X ¹⁰ | R ² |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|---|
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | Me | H |  |
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H |  |
| H | H | NHMe | H | |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |

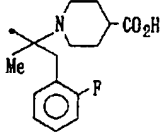
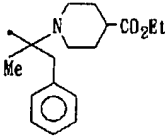
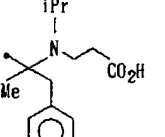
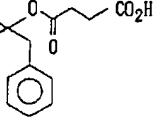
【0119】

【表 71】

[0119]

[Table 71]

表 - 3 (つづき)

| R ¹ | X ⁸ | X ⁹ | X ¹⁰ | R ² |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|---|
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | Me | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |

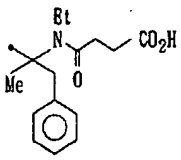
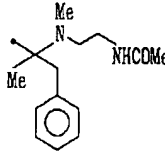
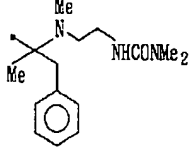
【0120】

【表 72】

[0120]

[Table 72]

表 - 3 (つづき)

| R ¹ | X ⁸ | X ⁹ | X ¹⁰ | R ² |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|---|
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |
| H | H | NHMe | H |  |
| H | H | NH ₂ | H | |
| H | H | NMe ₂ | H | |
| H | H | NEt ₂ | H | |
| H | H | F | H | |

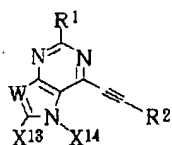
【0121】

【表 73】

[0121]

[Table 73]

表 - 4



| R ¹ | W | X ¹³ | X ¹⁴ | R ² |
|----------------|-----|-----------------|-----------------|----------------|
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | CH | H | H | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CH | H | H | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | Me | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | Me | Me | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | CH | H | H | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |

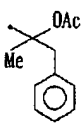

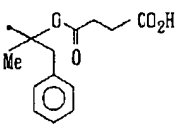
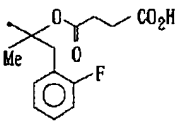
【0122】

【表 74】

【0122】

【Table 74】

表 - 4 (つづき)

| R | W | X | X | R |
|---|-----|----|----|---|
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Bt | |
| H | N | N | Me |  |
| H | N | Me | Me | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H |  |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Bt | |
| H | CH | H | H | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | Me | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | Me | Me | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |

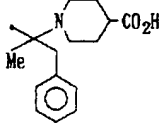
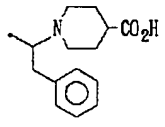
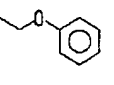
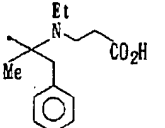
【0123】

【表 75】

[0123]

[Table 75]

表 - 4 (つづき)

| R | W | X | X | R |
|---|-----|----|----|---|
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | N | N | Me |  |
| H | N | Me | Me | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H |  |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Bt | |
| H | CH | H | H | |
| H | CH | H | Me | |

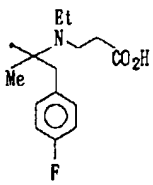
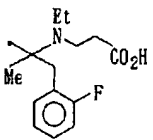
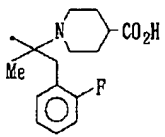
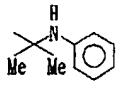
【0124】

【表 76】

[0124]

[Table 76]

表 - 4 (つづき)

| R | W | X | X | R |
|---|-----|----|----|---|
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | Me | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | Me | Me | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | N | N | Me |  |
| H | N | Me | Me | |
| H | CH | H | Me | |

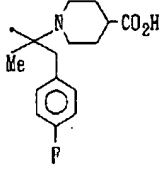
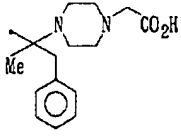
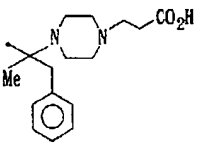
【0125】

【表 77】

【0125】

【Table 77】

表 - 4 (つづき)

| R | W | X | X | R |
|---|-----|----|----|--|
| H | CMe | Me | H |  |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | CH | H | H | |
| H | CH | H | Me |  |
| H | CH | H | H | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | Me | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | Me | Me | |
| H | N | H | Me |  |
| H | N | H | Et | |
| H | CH | H | H | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |

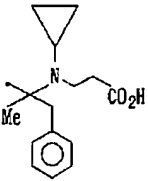
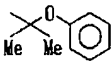
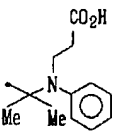
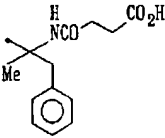
【0126】

【表 78】

[0126]

[Table 78]

表 - 4 (つづき)

| R | W | X | X | R |
|---|-----|----|----|---|
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | N | N | Me |  |
| H | N | Me | Me | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H |  |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |
| H | CH | H | H | |
| H | CH | H | Me | |
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | Me | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | Me | Me | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Et | |

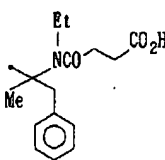
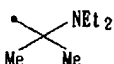
【0127】

【表 79】

[0127]

[Table 79]

表 - 4 (つづき)

| R | W | X | X | R |
|---|-----|----|----|---|
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Bt | |
| H | CH | H | H |  |
| H | CH | H | Me | |
| H | CMe | Me | H | |
| H | N | H | H | |
| H | N | Me | H | |
| H | N | H | Me | |
| H | N | H | Bt | |

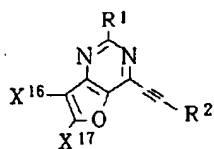
【0128】

【表 80】

[0128]

[Table 80]

表 - 5



| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| H | H | H | |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H | |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H | |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

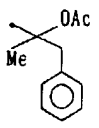
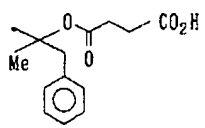
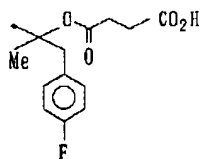
【0129】

【表 81】

【0129】

【Table 81】

表 - 5 (つづき)

| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

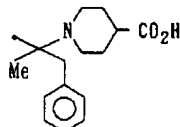
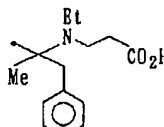
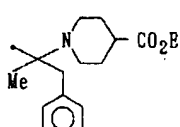
【0130】

[0130]

【表 82】

[Table 82]

表 - 5 (つづき)

| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

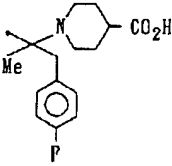
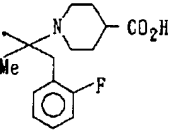
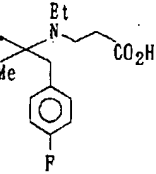
【0131】

【表 83】

【0131】

【Table 83】

表 - 5 (つづき)

| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | nPr | nPr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | nPr | nPr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | nPr | nPr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |

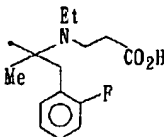
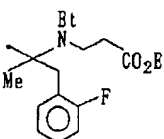
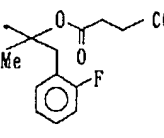
【0132】

【0132】

【表 84】

【Table 84】

表 - 5 (つづき)

| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | nPr | nPr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | nPr | nPr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | nPr | nPr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

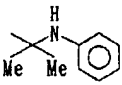
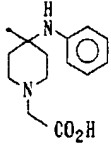
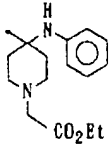
【0133】

[0133]

【表 85】

[Table 85]

表 - 5 (つづき)

| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me |  |
| H | H | H | |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

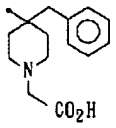
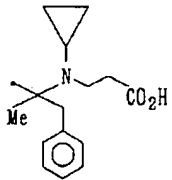
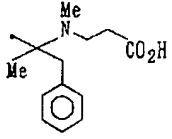
【0134】

[0134]

【表 86】

[Table 86]

表 - 5 (つづき)

| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Bt | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Bt | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me |  |
| F | Me | Me | |
| H | H | H | |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Bt | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

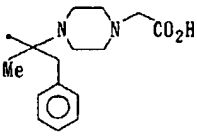
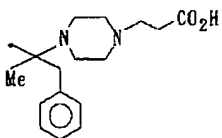
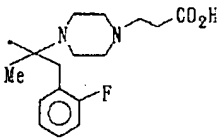
【0135】

【表 87】

[0135]

[Table 87]

表 - 5 (つづき)

| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |

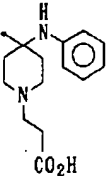
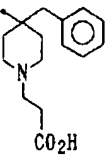
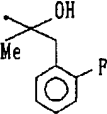
【0136】

【表 88】

[0136]

[Table 88]

表 - 5 (つづき)

| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

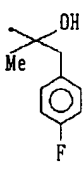
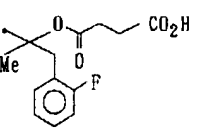
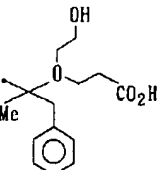
【0137】

[0137]

【表 89】

[Table 89]

表 - 5 (つづき)

| R ¹ | X ¹⁶ | X ¹⁷ | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

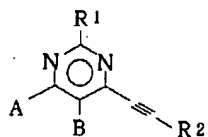
【0138】

【表 90】

【0138】

[Table 90]

表 - 6



| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|--|-----------------|----------------|
| H | NH ₂ | NO ₂ | |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | ^H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | ^H -NCH ₂ CO ₂ Bt | NH ₂ | |
| H | ^H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ | |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | ^H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | ^H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | ^H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |

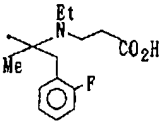
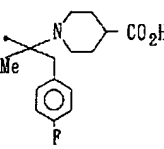
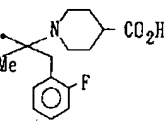
【0139】

[0139]

【表 91】

[Table 91]

表 - 6 (つづき)

| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|---|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NO ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NO ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NO ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |

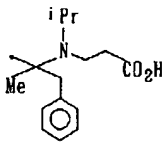
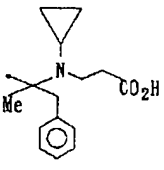
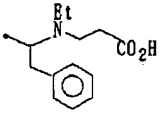
【0140】

【0140】

【表 92】

【Table 92】

表 - 6 (つづき)

| R 1 | A | B | R 2 |
|-----------------|---|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Bt | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |

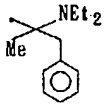
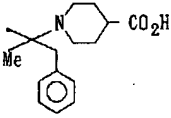
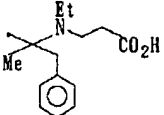
【0141】

【表 93】

【0141】

【Table 93】

表 - 6 (つづき)

| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|--|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |

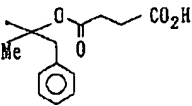
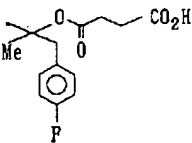
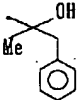
【0142】

【表 94】

[0142]

[Table 94]

表 - 6 (つづき)

| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|--|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |

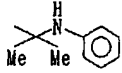
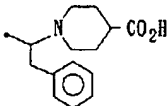
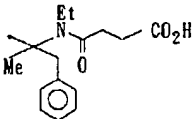
[0143]

【表 95】

[0143]

[Table 95]

表 - 6 (つづき)

| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|--|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ | |
| H | NH ₂ | NH ₂ |  |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ | |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ |  |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |

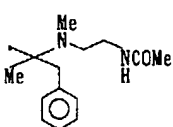
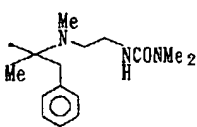
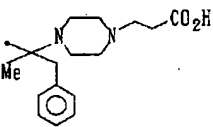
【0144】

【表 96】

【0144】

【Table 96】

表 - 6 (つづき)

| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|---|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NO ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NH ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | NO ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NO ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NO ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ | NH ₂ | |
| H | $\text{H}-\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |

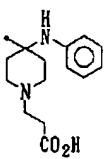
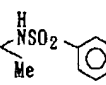
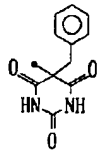
【0145】

【表 97】

[0145]

[Table 97]

表 - 6 (つづき)

| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|--------------------------------------|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |

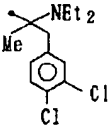
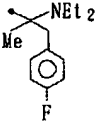
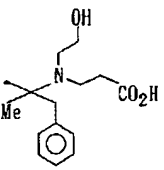
【0146】

【表 98】

[0146]

[Table 98]

表 - 6 (つづき)

| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|--|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |

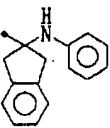
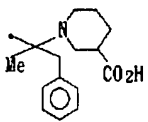
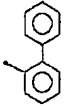
【0147】

【0147】

【表 99】

【Table 99】

表 - 6 (つづき)

| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|--|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |

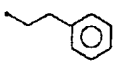
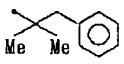
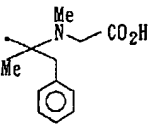
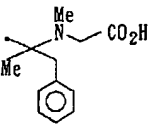
【0148】

【表 100】

[0148]

[Table 100]

表 - 6 (つづき)

| R1 | A | B | R2 |
|-----------------|--|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ |  |
| H | NH ₂ | NO ₂ | |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ |  |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ | |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$ | NH ₂ | |
| H | $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$ | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H |  |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |

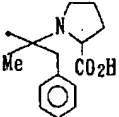
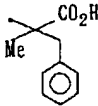
【0149】

【0149】

【表 101】

【Table 101】

表 - 6 (つづき)

| R ¹ | A | B | R ² |
|-----------------|--|-----------------|---|
| H | NH ₂ | NO ₂ |  |
| H | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ |  |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | NH ₂ | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NO ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ Et | NH ₂ | |
| NH ₂ | Me | H | |
| NH ₂ | NH ₂ | NO ₂ | |
| NH ₂ | NH ₂ | NH ₂ | |
| H | H -NCH ₂ CO ₂ H | NO ₂ | |

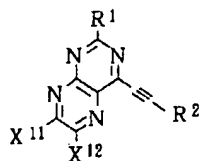
【0150】

[0150]

【表 102】

[Table 102]

表 - 7



| R ¹ | X ¹¹ | X ¹² | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| H | H | H | |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H | |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H | |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

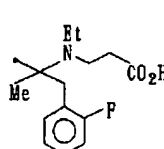
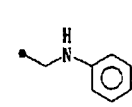
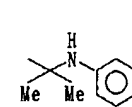
【0151】

【表 103】

[0151]

[Table 103]

表 - 7 (つづき)

| R ¹ | X ¹¹ | X ¹² | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Bt | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Bt | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Bt | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

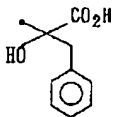
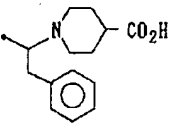
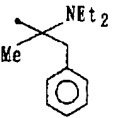
【0152】

【表 104】

[0152]

[Table 104]

表 - 7 (つづき)

| R ¹ | X ¹¹ | X ¹² | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Bt | Bt | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

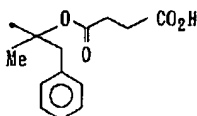
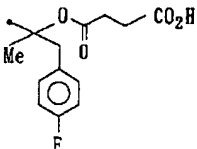
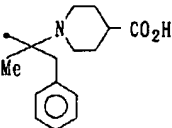
【0153】

【表 105】

[0153]

[Table 105]

表 - 7 (つづき)

| R ¹ | X ¹¹ | X ¹² | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |

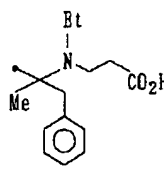
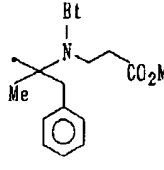
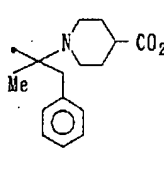
【0154】

【表 106】

【0154】

【Table 106】

表 - 7 (つづき)

| R ¹ | X ¹¹ | X ¹² | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

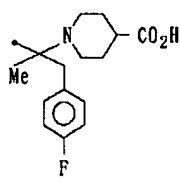
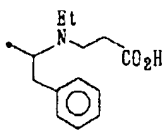
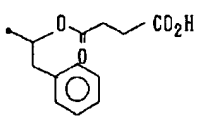
【0155】

【表 107】

[0155]

[Table 107]

表 - 7 (つづき)

| R ¹ | X ¹¹ | X ¹² | R ² |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Bt | Bt | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| NHMe | Me | Me | |
| OMe | Me | Me | |
| F | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Et | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |
| H | H | H |  |
| H | Me | Me | |
| H | Et | Bt | |
| H | ⁿ Pr | ⁿ Pr | |
| H | H | Me | |
| H | Me | H | |
| NH ₂ | Me | Me | |

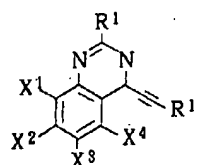
【0156】


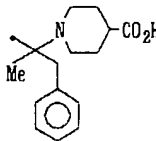


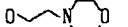









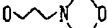
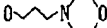





【表 108】

【0156】

【Table 108】

表 - 8



| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|---|--|---|----------------|---|
| H | H |  | OMe | H |  |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  |  | | |
| | |  |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H | NO ₂ | | |
| OMe |  | | | | |

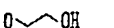
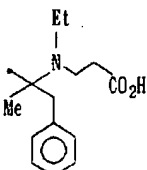

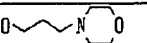
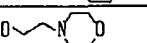









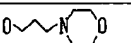
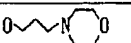




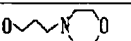
【0157】

【表 109】

[0157]

[Table 109]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|---|---|----------------|---|
| H | H |  | OMe | H |  |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  |  | | |
| | |  |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H | NO ₂ | | |
| | | OMe |  | | |

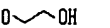
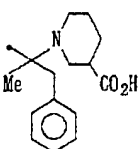

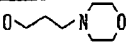








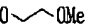
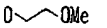

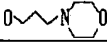
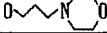
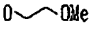



【0158】

【表 110】

[0158]

[Table 110]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|---|---|----------------|---|
| H | H |  | OMe | H |  |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  |  | | |
| | |  |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H | NO ₂ | | |
| | | OMe |  | | |


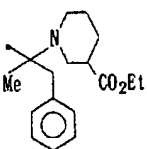


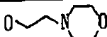










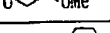
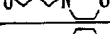


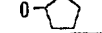
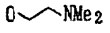
【0159】

【表 111】

[0159]

[Table 111]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|---|---|----------------|---|
| H | H |  | OMe | H |  |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  |  | | |
| | |  |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H | NO ₂ | | |
| | | OMe |  | | |

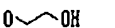
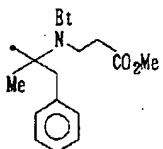

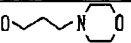
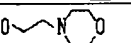








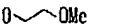
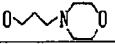

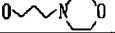
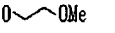



【0160】

【表 112】

【0160】

[Table 112]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | Y ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|---|---|----------------|---|
| H | H |  | OMe | H |  |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  |  | | |
| | |  |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H | NO ₂ | | |
| | | OMe |  | | |


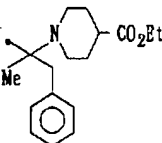


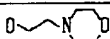









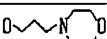
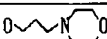
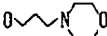



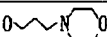
【0161】

【表 113】

[0161]

[Table 113]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|---|---|----------------|---|
| H | H |  | OMe | H |  |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | |  |  | | |
| | |  |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H |  | | |
| | | H | NO ₂ | | |
| | | OMe |  | | |

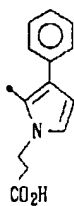
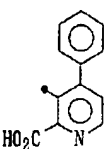
【0162】

【表 114】

[0162]

[Table 114]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~CH ₂ OMe | OMe | | |
| | | O~CH ₂ CH ₂ N~O | OMe | | |
| | | H | O~CH ₂ OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~CH ₂ OMe | | |
| | | H | H | |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~CH ₂ OMe | OMe | | |
| | | O~CH ₂ CH ₂ N~O | OMe | | |
| | | H | O~CH ₂ OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~CH ₂ OMe | | |

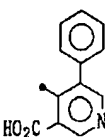
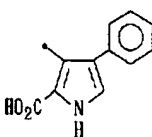
【0163】

【表 115】

【0163】

【Table 115】

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |

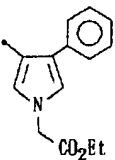
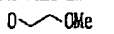
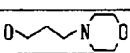
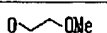

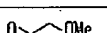
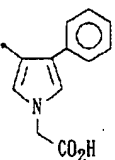
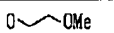
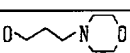
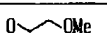

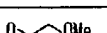
【0164】

【表 116】

[0164]

[Table 116]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² | | |
|----------------|----------------|---|---|----------------|--|--|--|
| H | H | H | H | H |  | | |
| | | OMe | OMe | | | | |
| | | OEt | OEt | | | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | | | |
| | | H | NMe ₂ | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | | H |  | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | | OMe |  | | | | |
| | | H | H | H |  | | |
| | | OMe | OMe | | | | |
| | | OEt | OEt | | | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | | | |
| | | H | NMe ₂ | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | | H |  | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | | OMe |  | | | | |

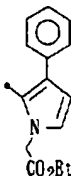
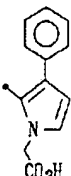
【0165】

【表 117】

[0165]

[Table 117]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |

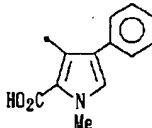
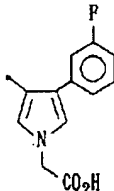
【0166】

【表 118】

【0166】

【Table 118】

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |

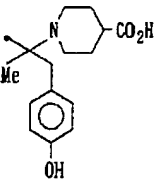
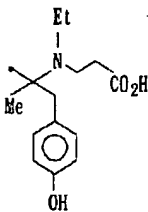
【0167】

【表 119】

[0167]

[Table 119]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|--|---|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | | |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| H | H | | |  | |

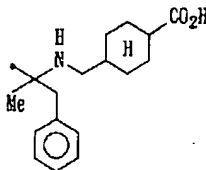
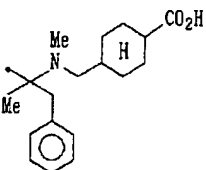
【0168】

【表 120】

[0168]

[Table 120]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OEt | OEt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | | |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OEt | OEt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | H |  |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

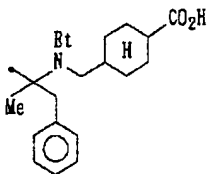
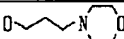

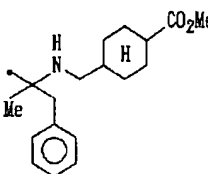
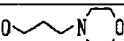

【0169】

【表 121】

[0169]

[Table 121]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|---|----------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OEt | OEt | | |
| | | -OCH2O- | | | |
| | | H | NMe2 | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OEt | OEt | | |
| | | -OCH2O- | | | |
| | | H | NMe2 | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | |  | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |

【0170】

【表 122】

[0170]

[Table 122]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|----------------|
| H | H | H | H | H | |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OEt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | | |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OEt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |

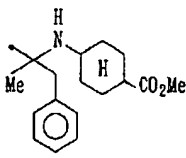
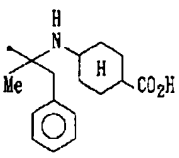
【0171】

【表 123】

【0171】

【Table 123】

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |

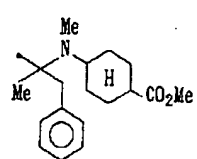
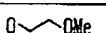
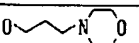


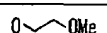
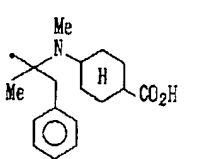
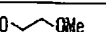
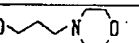
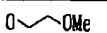

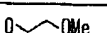
【0172】

【表 124】

[0172]

[Table 124]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² | | |
|----------------|----------------|---|---|----------------|--|--|--|
| H | H | H | H | H |  | | |
| | | OMe | OMe | | | | |
| | | OEt | OEt | | | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | | | |
| | | H | NMe ₂ | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | | H |  | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | | OMe |  | | | | |
| | | H | H | |  | | |
| | | OMe | OMe | | | | |
| | | OEt | OEt | | | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | | | |
| | | H | NMe ₂ | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | | H |  | | | | |
| | |  | OMe | | | | |
| | | OMe |  | | | | |

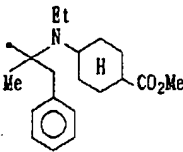
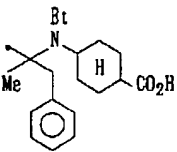
【0173】

【表 125】

【0173】

[Table 125]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² | | |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|--|--|
| H | H | H | H | H |  | | |
| | | OMe | OMe | | | | |
| | | OEt | OEt | | | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | | | |
| | | H | NMe ₂ | | | | |
| | | O~OMe | OMe | | | | |
| | | O~N~O | OMe | | | | |
| | | H | O~OMe | | | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | | | |
| | | OMe | O~OMe | | | | |
| | | H | H | |  | | |
| | | OMe | OMe | | | | |
| | | OEt | OEt | | | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | | | |
| | | H | NMe ₂ | | | | |
| | | O~OMe | OMe | | | | |
| | | O~N~O | OMe | | | | |
| | | H | O~OMe | | | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | | | |
| | | OMe | O~OMe | | | | |

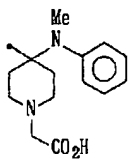
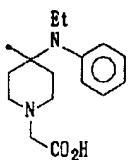
【0174】

【表 126】

【0174】

[Table 126]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² | | |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|--|--|
| H | H | H | H | H |  | | |
| | | OMe | OMe | | | | |
| | | OBt | OBt | | | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | | | |
| | | H | NMe ₂ | | | | |
| | | O~OMe | OMe | | | | |
| | | O~N~O | OMe | | | | |
| | | H | O~OMe | | | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | | | |
| | | OMe | O~OMe | | | | |
| | | H | H | |  | | |
| | | OMe | OMe | | | | |
| | | OBt | OBt | | | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | | | |
| | | H | NMe ₂ | | | | |
| | | O~OMe | OMe | | | | |
| | | O~N~O | OMe | | | | |
| | | H | O~OMe | | | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | | | |
| | | OMe | O~OMe | | | | |

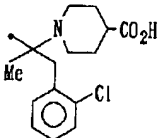
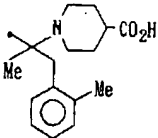
【0175】

【表 127】

[0175]

[Table 127]

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |

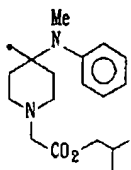
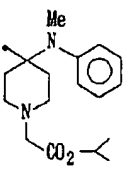
【0176】

【表 128】

【0176】

【Table 128】

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | | |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OBt | OBt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | |  |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |

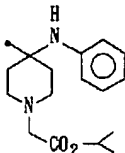
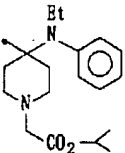
【0177】

【表 129】

【0177】

【Table 129】

表 - 8 (つづき)

| R ¹ | X ¹ | X ² | X ³ | X ⁴ | R ² |
|----------------|----------------|----------------------|------------------|----------------|--|
| H | H | H | H | H |  |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OEt | OEt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | | |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |
| | | H | H | | |
| | | OMe | OMe | | |
| | | OEt | OEt | | |
| | | -OCH ₂ O- | | | |
| | | H | NMe ₂ | H |  |
| | | O~OMe | OMe | | |
| | | O~N~O | OMe | | |
| | | H | O~OMe | | |
| | | O~Cyclopentyl | OMe | | |
| | | OMe | O~OMe | | |

【0178】

本発明化合物の製造法

1) 上記一般式(I)で表される化合物のうち、R¹ が水素原子;塩素原子、臭素原子;フェニル基で置換されていてもよい C₁ ~C₅ のアルキル基;無置換のアミノ基;ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す化合物の製造法

例えば Scheme 1 の様なルートで製造できる。

【0179】

【化 41】

【0178】

production method of the compound of this invention

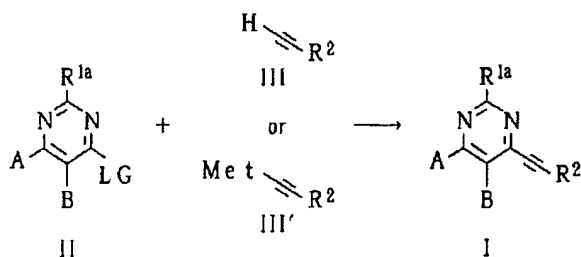
1) Among compound which are displayed with above-mentioned General Formula (I), R^{>1} being hydrogen atom ;chlorine atom , bromine atom ;phenyl group , production method of compound which displays optionally substitutable phenyl group with alkyl group ;unsubstituted amino group ;halogen atom of optionally substitutable C_{>1} ~C_{>5}

It can produce with root like for example Scheme 1.

【0179】

[Chemical Formula 41]

Scheme 1



【0180】

(式中、LG は塩素原子、パラトルエンスルホン基等の脱離基を表し、R^{1a} は既に定義した R¹ のうち、水素原子、塩素原子、臭素原子、アミノ基、フェニル基で置換されていてもよい C₁~C₅ のアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す。A、B 及び R² は既に定義した通り。Me はリチウム、ハロゲン化マグネシウム、トリアルキルスズ等の金属原子団を表す)

すなわち、化合物 II と化合物 III をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒中、あるいはそれらの混合溶媒中、1~10 当量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の塩基、0.001~0.5 当量の Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂ 等のパラジウム錯体、0.001~0.5 当量の CuI、CuCl 等の銅(I)化合物の存在下、あるいは非存在下、+20 deg C~+200 deg C で 5 分間~48 時間反応させることにより化合物 I を製造することができる。

この際、化合物 III の代わりに、化合物 III' をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒中でブチルリチウム、臭化エチルマグネシウム等の有機金属化合物を作用させて調整できるアセチリド III' (Met=リチウム、ハロゲン化マグネシウム) やさらにこれを塩化トリアルキルスズ化合物やトリアルコキシホウ素化合物と作用させて調整できる III' {Met=SnR₃、B(OR)₂} (R は低級アルキル基、または水素原子を表す) を用いる事もできる。

化合物 II はその構造に応じ、次のようにして製造できる(Scheme 2-4)。

【0181】

【化 42】

【0180】

(In Formula, LG displays chlorine atom, para toluene sulfonyl group or other leaving group, R^{1a} among R¹ which are already defined, with hydrogen atom, chlorine atom, bromine atom, amino group, phenyl group displays optionally substitutable phenyl group with the alkyl group, halogen atom of optionally substitutable C₁~C₅. A, B and R² are as already defined. Me displays lithium, magnesium halide, trialkyl tin or other metal atom group.)

compound I can be produced namely, compound II and compound III in tetrahydrofuran, diethyl ether or other ether solvent, benzene, toluene or other hydrocarbon solvent, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide or other aprotic solvent or in mixed solvent of those, under existing of CuI, CuCl or other copper (I) compound of Pd (PPh₃)₃, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(PPh₃)₂ or other palladium complex, 0.001~0.5 equivalent of triethylamine, diethylamine, pyridine or other base, 0.001~0.5 equivalent of 1 - 10 equivalent or under absence, by 5 min ~48 hours reacting with + 20 deg C~+200 deg C.

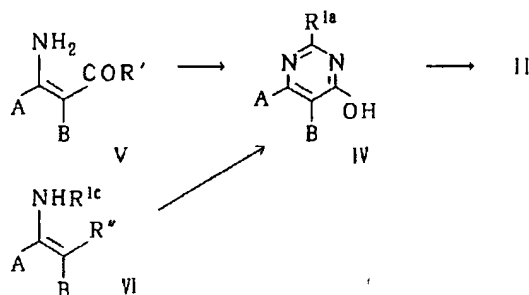
this occasion, acetylide III' which operating, can adjust butyl lithium, ethyl magnesium bromide or other organometallic compound in the tetrahydrofuran, diethyl ether or other ether solvent, benzene, toluene or other hydrocarbon solvent (Met=lithium, magnesium halide) and furthermore also to use III' {Met=SnR₃, B(OR)₂} (R displays lower alkyl group, or hydrogen atom.) which chloride trialkyl tin compound and trialkoxy borated compound operating, can adjust this it is possible compound III in place of compound III.

It can produce compound II (Scheme 2- 4) according to structure, following way.

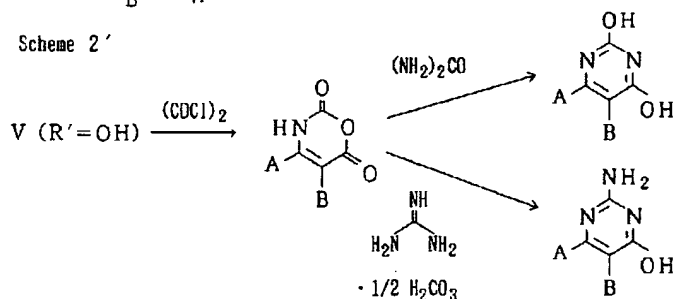
【0181】

【Chemical Formula 42】

Scheme 2



Scheme 2'



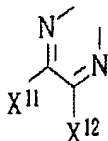
【0182】

(式中、R^{1b} は水素原子、フェニル基で置換されていてもよい C₁~C₃ アルキル基、アミノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、R^{1c} は、水素原子、フェニル基で置換されていてもよい C₁~C₃ のアルカノイル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、R' はヒドロキシル基または低級アルコキシ基を表し、R'' は CN または CONH₂ を表す)

a) 化合物 II が 2 環性縮合環(プテリジン環を除く、即ち、A、B が一緒になって環を形成するが)

【0183】

【化 43】



【0184】

以外を表す場合)を表す場合

化合物 II は対応する前駆体 IV をベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素中、ジメチ

【0182】

(In Formula, R^{1b} with hydrogen atom, phenyl group displays optionally substitutable phenyl group with the optionally substitutable C₁~C₅ alkyl group, amino group, hydroxyl group, halogen atom, R^{1c} with hydrogen atom, phenyl group displays optionally substitutable benzoyl group with alkanoyl group, halogen atom of optionally substitutable C₁~C₅, R' displays hydroxyl group or lower alkoxy group, R'' displays CN or CONH₂.)

a) compound II 2 -ring fused ring (pteridine ring is excluded, namely, A, B becoming simultaneous, rings is formed, but)

【0183】

【Chemical Formula 43】

【0184】

When other than you display, when) you display

compound II with in benzene, toluene or other hydrocarbon solvent, dichloromethane, chloroform or other halogen type hydrocarbon, in, or solventless dimethylformamide or other

ルホルムアミド等の適当な溶媒中、または無溶媒で 1~10 当量のジエチルアニリン、ピリジン等の塩基存在下または非存在下、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、オキシ臭化リン等、またはそれらの適当な混合物と+20 deg C~+200 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法で製造することができる {II(R^{1a}=Cl、Br)の場合は IV(R^{1b}=OH)を用いる}。

化合物 II の内、LG がパラトルエンスルホン基、メタンスルホン基、トリフルオロメタンスルホン基を表す化合物が必要な場合は対応する IV をテトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、ピリジン等の塩基存在下、塩化パラトルエンスルホン、塩化メタンスルホン、無水トリフルオロメタンスルホン酸等をそれぞれ作用させることによって製造できる。

[0185]

さらに、化合物 IV のうち R^{1b} が水素原子、フェニル基で置換されていてもよい C₁ ~C₅ アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す化合物の場合、アミノ酸 V(R' =OH)もしくはそのエステル体 V(R' =低級アルコキシ基)と対応するアミド(R^{1b}-CONH₂)、チオアミド(R^{1b}-CSNH₂)と適当な溶媒中、もしくは無溶媒または反応剤を溶媒兼用として用い、+20 deg C~+250 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法や、アミド体 V(R=NH₂)と反応剤であるエステル{R^{1b}-CO₂ R(R=低級アルキル)}またはオルトエステル{R^{1b}-C(OR')₃ (R' =低級アルキル基)}と適当な溶媒中、もしくは反応剤を溶媒兼用として用い、+20 deg C~+250 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法で製造できる。

さらに対応するアミノニトリル VI(R'' =CN)を水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ存在下、0.1~5 当量の過酸化水素を+20 deg C~+250 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法で化合物 IV が製造できる。

またアミノニトリル VI(R^{1c}=H)とギ酸と例えば無水酢酸の様な適当な酸無水物より調整できる混合酸無水物を+50 deg C~+200 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法でも IV(R^{1b}=H)を製造できる。

化合物 IV のうち R^{1b} がアミノ基を表す化合物の場合はエステル体(V;R' =低級アルコキシ基)をメタノール、エタノール等適当な溶媒中、0.5~100

suitable solvent under diethylaniline, pyridine or other base existing of 1 - 10 equivalent or under absence, phosphorous oxychloride, phosphorus pentachloride, thionyl chloride, phosphorus oxybromide etc, or those suitable mixture can produce precursor IV which corresponds with method which 5 min ~48 hours reacts with temperature of + 20 deg C~+200 deg C {In case of II (R^{1a}=Cl, Br) IV (R^{1b}=OH) it uses }.

When among compound II, compound where LG displays para toluene sulfonyl group, methane sulfonyl group, trifluoromethane sulfonyl group is necessary, IV which corresponds in tetrahydrofuran, toluene, dimethylformamide or other suitable solvent and under pyridine or other base existing, chloride para toluene sulfonyl, chloride methane sulfonyl, trifluoromethane sulfonic anhydride etc can be produced by fact that it operates respectively.

[0185]

Furthermore, inside R^{1b} of compound IV being hydrogen atom, phenyl group, when it is a compound which displays optionally substitutable phenyl group with optionally substitutable C₁ ~C₅ alkyl group, halogen atom, method amino acid V (R' =OH) or ester V (R' =lower alkoxy group) with amide which corresponds (R^{1b}-CONH₂), thioamide (R^{1b}-CSNH₂) with in suitable solvent, or of using solventless or reactant 5 min ~48 hours reacting with temperature of + 20 deg C~+250 deg C as solvent combined use. amide V (R=NH₂) with ester which is a reactant {R^{1b}-CO₂ R (R=lower alkyl)} or ortho ester {R^{1b}-C(OR')₃ (R' =lower alkyl group)} with it uses in suitable solvent, or reactant as solvent combined use, it can produce with method which 5 min ~48 hours reacts with temperature of + 20 deg C~+250 deg C.

Furthermore amino nitrile VI (R'' =CN) which corresponds under sodium hydroxide water solution or other alkali existing, the compound IV can produce hydrogen peroxide of 0.1 - 5 equivalent with method which 5 min ~48 hours reacts with temperature of + 20 deg C~+250 deg C.

In addition amino nitrile VI (R^{1c}=H) with from suitable acid anhydride like formic acid and the for example acetic anhydride mixed acid anhydride which can be adjusted IV (R^{1b}=H) can be produced even with method which 5 min ~48 hours reacts with temperature of +50 deg C~+200 deg C.

When it is a compound where inside R^{1b} of compound IV displays the amino group, ester (V;R' =lower alkoxy group) can be produced in suitable solvent,

当量のシアナミド(H_2NCN)を+20 deg C~+150 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法で製造できる。

また、化合物 IV のうち R^{1b} がアミノ基、またはヒドロキシル基を表す化合物の場合は scheme2' に示す様に、 $\text{V}(\text{R}'=\text{OH})$ をベンゼン、ジクロロメタン、水等の適当な溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、トリエチルアミン等の塩基存在下ホスゲン、トリホスゲンを反応させ、 V' とした後、尿素およびグアニジン塩をそれぞれ作用させることも製造できる。

[0186]

b) 化合物 II がピリミジン単環を表す場合{即ち、化合物 II で A, B が $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$ (式中、 n' 、 R^3 および R^4 は既に定義した通り)、またはニトロ基で表される場合}

化合物 II は化合物 VII を水、メタノール、トルエン、ジエチルエーテル等の適当な溶媒中、0.1~10 当量の $\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$ (式中、 n' 、 R^3 および R^4 は既に定義した通り) と 0 deg C~+150 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法や、ここで得られる化合物 VIII ($\text{A}=(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$) を水、メタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、亜鉛、鉄等の還元剤を用い、+20 deg C~+200 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法でも製造できる。

必要に応じ、化合物 VIII は化合物 IX を濃硫酸と発煙硝酸を用いるニトロ化で製造することができる(Scheme3)。

[0187]

[化 44]

cyanamide (H_2NCN) of 0.5- 100 equivalent with method which such as methanol , ethanol 5 min ~48 hours reacts with temperature of + 20 deg C~+150 deg C.

In addition, when it is a compound where inside R^{1b} of compound IV displays amino group , or hydroxyl group , as shown in scheme2*, $\text{V}(\text{R}'=\text{OH})$ in benzene , dichloromethane , water or other suitable solvent and under sodium hydroxide water solution , triethylamine or other base existing after reacting, designating phosgene , triphosgene as V' , it can produce urea and the guanidine salt even by fact that it operates respectively.

[0186]

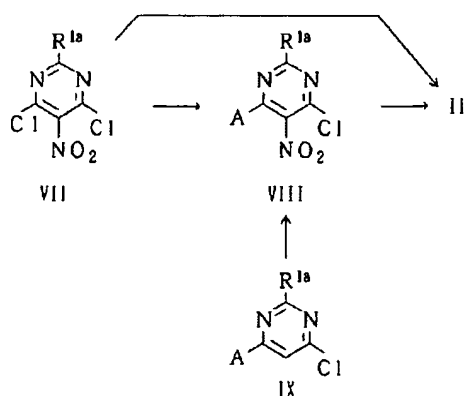
When b) compound II displays pyrimidine monocycle , {Namely, with compound II A, B - $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$ (In Formula, n' , R^3 and R^4 are already defined), or is displayed with nitro group when }

As for compound II compound VII in water and methanol , toluene , diethyl ether or other suitable solvent , $\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$ of 0.1 - 10 equivalent (In Formula, n' , R^3 and R^4 are as already defined) with method 5 min ~48 hours of reacting with temperature of 0 deg C~+150 deg C. It can produce even with method which 5 min ~48 hours reacts with the temperature of + 20 deg C~+200 deg C compound VIII ($\text{A}=(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$) which is acquired here in the water and methanol , toluene , dimethylformamide or other suitable solvent , making use of zinc , iron or other reductant .

According to need, compound VIII can produce compound IX with nitration which uses concentrated sulfuric acid and fuming nitric acid , (Scheme3).

[0187]

[Chemical Formula 44]

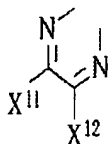


[0188]

(式中、 R^{1a} 及び A は前記と同義を表す)c)化合物 II がプテリジン環、即ち A、B が一緒になって環を形成し、

[0189]

[化 45]



[0190]

を表す場合(Scheme4)

上記 b)で製造できる化合物 II($A=B=NH_2$)をメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒中、あるいはそれらの混合溶媒中、プテリジン環の場合は 0.5~10 当量の $X^{11}COCOX^{12}$ (式中、 X^{11} 、 X^{12} は既に定義した通り)を、+20 deg C~+200 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法で製造できる。

同様にプリン環の場合は上記 a)の方法の他、化合物 II($A=B=NH_2$)と $X^{13}CO_2H$ または $X^{13}C(OR')_3$ (X^{13} 、 R' は既に定義した通り)を上記溶媒中、または反応剤を溶媒兼用として用い、+20 deg C~+200 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法によっても製造できる。

さらにプリン環のアルキル化が必要な場合は、

[0188]

(In Formula, R^{1a} and A display description above and synonymy.) c) compound II pteridine ring, namely A, B becoming simultaneous, ring is formed,

[0189]

[Chemical Formula 45]

[0190]

When you display, (Scheme4)

compound II ($A=B=NH_2$) which can be produced with above-mentioned b) in methanol, ethanol or other alcoholic solvent, benzene, toluene or other hydrocarbon solvent, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide or other aprotic solvent or in mixed solvent of those, in case of pteridine ring

$X^{11}COCOX^{12}$ (In Formula, X^{11} , X^{12} is as already defined) of 0.5 - 10 equivalent, can be produced with method which 5 min ~48 hours reacts with temperature of + 20 deg C~+200 deg C.

In same way in case of purine ring other than method of the above-mentioned a), compound II ($A=B=NH_2$) with $X^{13}CO_2H$ or $X^{13}C(OR')_3$ (X^{13} , R' is as already defined) can be produced even with method which uses in, or reactant the above-mentioned solvent 5 min ~48 hours reacts with temperature of + 20 deg C~+200 deg C as solvent combined use.

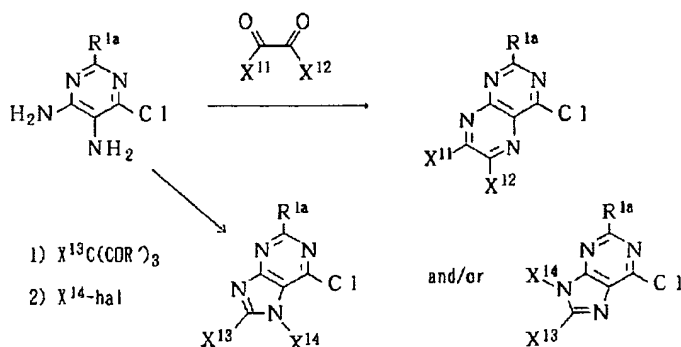
Furthermore when alkylation of purine ring is necessary, in

例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の適当な溶媒中、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム等の塩基存在下、 X^{14} -hal(X^{14} は既に定義した通り、hal はヨウ素、臭素等のハロゲン原子を表す)を 0 deg C~+200 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応作用させる方法で製造できる。

【0191】

【化 46】

Scheme 4



【0192】

(式中、 R^{1a} 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 R' は前記と同義を表し、hal はハロゲン原子を表す)

【化合物 III の製造法】

a) 対応するアルコールを酸化して製造できるアルデヒドにジクロロメタン、四塩化炭素等適当な溶媒中、例えばそれぞれ 0.1~10 当量の四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンを-20~+50 deg C で 5 分間~48 時間反応させる方法や、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、例えば $(EtO)_2P(O)CCl_3$ と $n-BuLi$ を-150 deg C~+50 deg C で 5 分間~48 時間反応させて調製できる wittig 反応剤を-150 deg C~+100 deg C で 5 分間~48 時間反応させる方法でハロアルケンを製造できる。

このハロアルケンにさらにテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、例えば $n-BuLi$ 等の有機リチウム化合物を-100 deg C~+100 deg C で 5 分間~48 時間反応させることにより化合物 III を製造できる。

必要に応じ化合物に存在する官能基を保護してこの変換を行うこともできる(scheme5)。

for example dimethylformamide , tetrahydrofuran or other suitable solvent and under sodium hydride , sodium methoxide , potassium carbonate or other base existing, X^{14} -hal (As for X^{14} as already defined, as for hal iodine , bromine or other halogen atom is displayed.) can be produced with method which 5 min ~48 time it reacts operates with temperature of 0 deg C~+200 deg C.

【0191】

【Chemical Formula 46】

【0192】

(In Formula, R^{1a} , X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , R' displays description above and synonymy, the hal displays halogen atom .)

{production method of compound III }

a) oxidation doing alcohol which corresponds, in suitable solvent ,for example respectively in aldehyde which it can produce carbon tetrabromide and triphenyl phosphine of 0.1 - 10 equivalent - 20 - method such as dichloromethane , carbon tetrachloride 5 min ~48 hours of reacting with + 50 deg C. tetrahydrofuran , diethyl ether or other solvent or in mixed solvent of those, for example $(EtO)_2P(O)CCl_3$ and wittig reactant which - 5 min ~48 hours reacting with 150 deg C~+50 deg C, can manufacture $n-BuLi$ - it can produce halo- alkene with method which 5 min ~48 hours reacts with 150 deg C~+100 deg C.

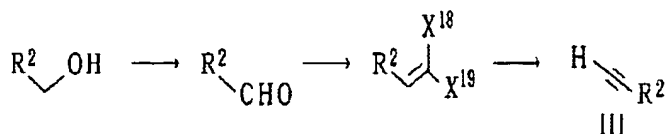
compound III can be produced this halo- alkene furthermore tetrahydrofuran , diethyl ether or other solvent or in the mixed solvent of those, for example $n-BuLi$ or other organolithium compound - by 5 min ~48 hours reacting with 100 deg C~+100 deg C.

Protecting functional group which exists in compound according to need it is possible also to convert this , (scheme 5)

[0193]

【化 47】

Scheme 5



[0194]

(式中、 X^{18} 、 X^{19} は同時に臭素原子を表すか、または、一方が塩素原子を表し、一方が水素原子を表し、 R^2 は前記と同義を表す)

b) R^5 が特に、アミノ基、アニリノ基、フェノキシ基、アルコキシ基、アルカノイルオキシ基(いずれも置換されていてよい)を表す場合。

上記 a)の方法の他にも scheme6 に示す方法でも製造できる。

すなわち対応するケトンにエチニルマグネシウムハライド、リチウムトリメチルシリルアセチリド、あるいはこれらを $CeCl_3$ と反応させて調製できるエチニルセリウム化合物等のエチニル化剤をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ヘキサン等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、 $-100\text{ deg C} \sim +100\text{ deg C}$ で 5 分間~48 時間反応させることにより製造できるアルコール体 IIIa を酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤をジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等の適当な溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下もしくはこれら塩基を溶媒兼用で用い $0\text{ deg C} \sim +150\text{ deg C}$ で 5 分間~48 時間反応させることにより IIIb(X^{20} =アルカノイルオキシ基を表す、 R^{18} は水素原子またはトリアルキルシリル基を表す)を製造できる。

またケトンにエチニル化剤を反応させ、系中に発生するアルコキシドを酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤で直接補足する方法によっても IIIb(X^{20} 、 R^{18} は既に定義した通り)を製造できる。

IIIb のうち R^{18} がトリメチルシリル等のシリル基を表す化合物に塩酸等の酸やテトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化セシウム等の脱シリル化剤を水、メタノール、テトラヒドロフラン等適当な溶媒中、 $0\text{ deg C} \sim +150\text{ deg C}$ で 5 分間~48 時間作用させることで、IIIb(R^{18} =水素原子)に変換できる。

(scheme5).

[0193]

[Chemical Formula 47]

[0194]

(In Formula, X^{18} , X^{19} displays bromine atom simultaneously, or, displays chlorine atom on one hand, displays hydrogen atom on one hand, the R^{20} displays description above and synonymy.)

When b) R^5 especially, amino group, anilino group, phenoxy group, alkoxy group, alkanoyl oxy group (Which optionally substitutable) is displayed.

To other than method of above-mentioned a) and it can produce with method which is shown in scheme6.

Namely in ketone which corresponds ethynyl magnesium halide, lithium trimethylsilyl acetylide, or alcohol IIIa which can produce ethynyl cerium compound or other ethynyl conversion agent which reacting with $CeCl_3$, can manufacture these tetrahydrofuran, diethyl ether, toluene, hexane or other solvent or in mixed solvent of those, by 5 min ~48 hours reacting with $100\text{ deg C} \sim +100\text{ deg C}$ acid anhydride, acid chloride or other acylation agent in dichloromethane, toluene, acetonitrile or other suitable solvent, Under pyridine, triethylamine or other base existing or these base are used with solvent combined use and IIIb (X^{20} =alkanoyl oxy group is displayed, R^{18} displays hydrogen atom or trialkyl silyl group.) can be produced by 5 min ~48 hours reacting with $0\text{ deg C} \sim +150\text{ deg C}$.

In addition alkoxide which in ketone reacting, generates ethynyl conversion agent in system it can produce IIIb (X^{20} , R^{18} is as already defined) even with the method which it supplements directly with acid anhydride, acid chloride or other acylation agent.

hydrochloric acid or other acid and tetra butyl ammonium fluoride, cesium fluoride or other desilylation agent in suitable solvent, by fact that such as water 5 min ~48 hours it operates with $0\text{ deg C} \sim +150\text{ deg C}$ and methanol, tetrahydrofuran, can be converted to IIIb (R^{18} =hydrogen atom) in compound where inside R^{18} of IIIb displays trimethylsilyl or other

きる。

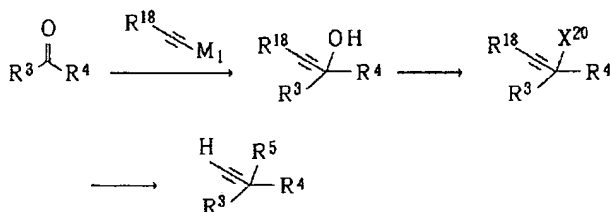
【0195】

化合物 IIIb(X^{20} =アルカノイルオキシ基を表し、 R^{18} は水素原子を表す)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等の溶媒中、触媒量の CuCl、CuI あるいは銅粉等の銅化合物の存在下、対応するアミン、アニリン、もしくはフェノール(いずれも置換されていてよい) 0 deg C~+150 deg C で 5 分間~48 時間反応させることにより III を製造できる。

【0196】

【化 48】

Scheme 6



【0197】

(式中、 R^{18} は水素原子、トリアルキシル等を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^{20} は前記と同義を表す)

c) R^2 が置換フェニル基を表す場合(scheme7)

上記 a)の方法の他、対応するハロベンゼンを例えば n-BuLi, Mg 等を作用させ調製できるアリールリチウムやアリールマグネシウムハライドの有機金属化合物に例えば N,N'-ジメチルホルムアミド等を反応させる方法でアルデヒド X が製造でき、X を上記 a)の方法に準拠することにより III を製造できる。

また例えば、ハロベンゼンとトリメチルシリルアセチレン、3-メチル-1-ブチン-3-オールもしくはそれらの金属アセチリドを Pd、Cu 等の金属触媒存在下カップリング反応を行い、脱シリル化の条件、もしくはブタノール等適当な溶媒中、水酸化カリウム等の塩基を 50 deg C~+200 deg C で 5 分間~48 時間反応させ、末端アセチレンを精製させる方法でも III を製造できる。

【0198】

【化 49】

silyl group .

【0195】

III can be produced compound IIIb (X^{20} =alkanoyl oxy group is displayed, R^{18} displays hydrogen atom .) in tetrahydrofuran , diethyl ether , dichloromethane , toluene , acetonitrile or other solvent , CuCl , CuI of the catalyst amount or under existing of copper decimeter or other copper compound , amine , aniline , or phenol which correspond (Which optionally substituted) by 5 min ~48 hours reacting with 0 deg C~+150 deg C.

【0196】

[Chemical Formula 48]

【0197】

(In Formula, R^{18} displays hydrogen atom , trialkyl silyl etc, R^3 , R^4 , R^5 , X^{20} displays description above and synonymy.)

When c) R^2 displays substituted phenyl group , (scheme7)

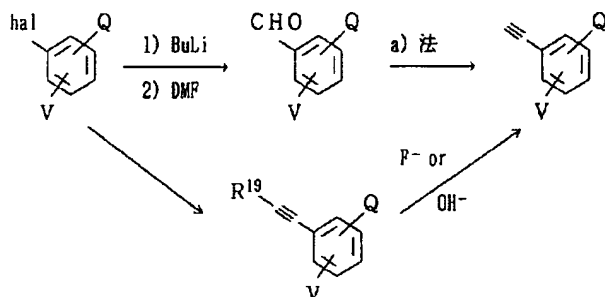
aldehyde X be able to produce aryl lithium and for example N, N'-dimethylformamide etc which operating, can manufacture other than method of above-mentioned a) and halobenzene which corresponds for example n- BuLi, Mg etc, can produce the III with method which reacts to organometallic compound of aryl magnesium halide X by corresponding to method of above-mentioned a) .

In addition for example halobenzene and trimethylsilyl acetylene , 3- methyl -1- butyne -3- ol or those metal acetylide under Pd , Cu or other metal catalyst existing it does coupling reaction , in suitable solvent , potassium hydroxide or other base such as condition , or butanol of desilylation 5 min ~48 hours can react with 50 deg C~+200 deg C, it can produce the III even with method which refines end acetylene .

【0198】

[Chemical Formula 49]

Scheme 7



(式中、 R^{19} はトリメチルシリル基、 Me OHを表し、hal、Q、Vは前記と同義を表す)

【0199】

2)上記一般式(I)で表される化合物のうち、 R^1 がフッ素原子、ヨウ素原子;ヒドロキシル基;無置換のフェニル基; $C_1 \sim C_5$ のアルキルもしくは $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されたアミノ基;カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基を表す化合物の製造法

a) R^1 がヒドロキシル基;無置換のフェニル基; $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されたアミノ基;または無置換の $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基を表す場合

【0200】

上記製造法1)で製造できる化合物I($R^{1a}=Cl$ またはBr)を水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、トリエチルアミン、ジアザビスクロウンデセン等の含窒素塩基、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下あるいは非存在下、水または $C_1 \sim C_5$ のアルコール、あるいはこれの金属塩、または対応する $HNR^{1e}R^{1f}$ (式中、 R^{1e} 、 R^{1f} は水素原子、フェニル基、または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を0 deg C~+150 deg Cの温度で5分間~48時間反応させる方法で製造できる。

この際、例えば $n\text{-Bu}_4N^+Br^-$ 等の相関移動触媒を共存させてもよい。

【0199】

2) Among compound which are displayed with above-mentioned General Formula (I), production method of compound where $R^{sup>1</sup>}$ displays optionally substitutable $C_{sub>1</sub> \sim C_{sub>5</sub>}$ alkoxy group with the alkoxy carbonyl group of alkyl of fluorine atom, iodine atom; hydroxyl group; unsubstituted phenyl group; $C_{sub>1</sub> \sim C_{sub>5</sub>}$ or amino group; carboxyl group or $C_{sub>1</sub> \sim C_{sub>5</sub>}$ which are substituted with alkanoyl group of $C_{sub>1</sub> \sim C_{sub>5</sub>}$

When amino group; or unsubstituted $C_{sub>1</sub> \sim C_{sub>5</sub>}$ alkoxy group where a) $R^{sup>1</sup>}$ is substituted with the alkyl group of hydroxyl group; unsubstituted phenyl group; $C_{sub>1</sub> \sim C_{sub>5</sub>}$ is displayed

【0200】

compound I ($R^{sup>1a</sup>}=Cl$ or Br) which can be produced with above-mentioned production method 1) in water and methanol, ethanol, dimethylformamide or other polar solvent, in toluene or other aromatic hydrocarbon solvent, under triethylamine, diazabicyclo undecene or other nitrogen-containing base, sodium hydroxide, sodium hydride or other base existing or under absence, alcohol, of water or $C_{sub>1</sub> \sim C_{sub>5</sub>}$ or this metal salt, or the $HNR^{sup>1e</sup>}R^{sup>1f</sup>}$ (In Formula, $R^{sup>1e</sup>}$, $R^{sup>1f</sup>}$ displays alkyl group of hydrogen atom, phenyl group, or $C_{sub>1</sub> \sim C_{sub>5</sub>}$) which corresponds can be produced with method which 5 min ~48 hours reacts with temperature of 0 deg C~+150 deg C.

this occasion, for example $n\text{-Bu}_{sub>4</sub>}N^{sup>+</sup>}Br^{sup>-</sup>}$ or other phase transfer catalyst it is available to assist

また、ここでアンモニア水を反応させれば、化合物 I($R^1=NH_2$)も製造できる。

【0201】

b) R^1 が $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されたアミノ基の場合

上記製造法 1)もしくは 2)-a)で製造できる化合物 I($R^1=NH_2$)を水、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の含窒素塩基、あるいは水酸化ナトリウム等の塩基存在下、対応する酸無水物 (R^1CO)₂O、もしくは酸クロリド (R^1COCl) (いずれも式中、 R^1 は $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を 0 deg C~+150 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法で製造できる。

【0202】

c) R^1 がフッ素原子、ヨウ素原子を表す場合

上記製造法 1)で製造できる化合物 I($R^1=Cl$ または Br)をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒中、あるいはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、対応するフッ化カリ、フッ化ナトリウム等のフッ素化剤、またはヨウ化カリ等のヨウ素化剤を 0 deg C~+150 deg C の温度で 5 分間~48 時間反応させる方法で製造できる。

また化合物 I($R^1=NH_2$)を水、エタノール等の極性溶媒中、または無溶媒で亜硝酸ナトリウム/塩酸もしくは酢酸等のジアゾ化反応の条件下、ヨウ化カリウム等のヨウ素化剤を作用させることにより、化合物 I($R^1=I$)を、ホウフッ化水素酸 (HBF_4)水溶液を作用させる事により、化合物 I($R^1=F$)が製造できる。

後者の場合、亜硝酸ナトリウム/ HBF_4 水溶液を用いてもよい。

【0203】

d) R^1 がカルボキシ基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基を表す場合

possible to coexist.

In addition, if it reacts, also compound I ($R^{1a}=NH_2$) can produce ammonia water here.

【0201】

When it is a amino group where b) R^{1a} is substituted with alkanoyl group of $C_1 \sim C_5$

Above-mentioned production method 1) or 2) compound I ($R^{1a}=NH_2$) which can be produced with -a) in water and tetrahydrofuran, dimethylformamide or other polar solvent and in toluene or other aromatic hydrocarbon solvent, under triethylamine, dimethylamino pyridine or other nitrogen-containing base, or sodium hydroxide or other base existing, acid anhydride ($R^{1a}CO$)₂O, or acid chloride ($R^{1a}COCl$) (In each case in Formula, R^{1a} displays alkyl group of $C_1 \sim C_5$) which correspond can be produced with method which 5 min ~48 hours reacts with temperature of 0 deg C~+150 deg C.

【0202】

When c) R^{1a} displays fluorine atom, iodine atom

compound I ($R^{1a}=Cl$ or Br) which can be produced with above-mentioned production method 1) in dimethylformamide, dimethyl sulfoxide or other polar solvent or in toluene or other aromatic hydrocarbon solvent, fluoride potassium, sodium fluoride or other fluorine conversion agent, or potassium iodide or other iodination agent which corresponds can be produced with method which 5 min ~48 hours reacts with temperature of 0 deg C~+150 deg C.

In addition compound I ($R^{1a}=I$), compound I ($R^{1a}=F$) can produce fluoroboric acid (HF_4) aqueous solution with in, or solventless water and ethanol or other polar solvent by operating, compound I ($R^{1a}=NH_2$) under condition of sodium nitrite /hydrochloric acid or acetic acid or other diazotization reaction, potassium iodide or other iodination agent by operating.

In case of the latter, making use of sodium nitrite / HF_4 aqueous solution it is good.

【0203】

When d) R^{1a} displays optionally substitutable $C_1 \sim C_5$ alkoxy group with alkoxy carbonyl group of carboxyl group or the $C_1 \sim C_5$

上記製造法 1) で製造できる化合物 I ($R^1 = \text{Cl}$ または Br) をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒中、あるいはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、対応する $\text{HO}-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}_w$ (式中、 w は 1~5 の整数を表し、 R_w は水素原子もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を表す) と水素化ナトリウム、水素化カリウム等、あるいはブチリチウム等から調製されるアルコキシドと反応させることにより製造できる。

R_w が $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を表すものはさらに、メタノール、水、ジクロロメタン等の適当な溶媒中、水酸化ナトリウム等の塩基または塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を作用させ加水分解することによっても、 R^1 がカルボン酸で置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ基を表すものを製造できる。

[0204]

3) 上記一般式 (I) で表される化合物のうち分子内にエステル、アミド、スルホンアミド等を有する化合物の製造法

上記製造法 1) で示したように III (もしくは III') がエステル、アミド、スルホンアミド等を有したものでカップリング反応を行う方法のほか、例えば対応するアルコール、カルボン酸、アミンを有する III を製造法 1) の方法に従いカップリングの後、エステル化、アミド化等を行うことにより目的物を製造することもできる。

[0205]

本発明のエチニルピリミジン誘導体は、チロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有し、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤または癌細胞増殖抑制薬として使用することが可能である。

上記一般式 (I) で示される本発明化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。

通常、成人一人あたり、一回につき、1mg から 1.0g の範囲で、一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、一回につき 1mg から 5g の範囲で、一日一回から数回非経

$\sim \text{C}_{\leq 5}$

It can produce compound I ($R^1 = \text{Cl}$ or Br) which can be produced with the above-mentioned production method 1) in dimethylformamide, dimethyl sulfoxide or other polar solvent or in toluene or other aromatic hydrocarbon solvent, $\text{HO}-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}_w$ which corresponds (In Formula, w displays integer 1 - 5, R_w displays the alkyl group of hydrogen atom or $\text{C}_{\leq 1}$ $\sim \text{C}_{\leq 5}$) with sodium hydride, potassium hydride etc, or by reacting with alkoxide which is manufactured from butyl lithium etc.

Those where R_w displays alkyl group of $\text{C}_{\leq 1} \sim \text{C}_{\leq 5}$ furthermore, the methanol, water, in dichloromethane or other suitable solvent, can produce those which display $\text{C}_{\leq 1} \sim \text{C}_{\leq 5}$ alkoxy group where R^1 is substituted with carboxylic acid even by fact that operating, hydrolysis it does sodium hydroxide or other base or hydrochloric acid, trifluoroacetic acid or other acid.

[0204]

3) production method of compound which possesses ester, amide, sulfonamide etc in inside intramolecular of compound which is displayed with above-mentioned General Formula (I)

As shown with above-mentioned production method 1), being something where the III (Or III') has ester, amide, sulfonamide etc, other than method which does coupling reaction, for example III which possesses alcohol, carboxylic acid, amine which corresponds in accordance with method of production method 1), it is possible also to produce object compound after coupling, by doing esterification, amidation etc.

[0205]

As anticancer drug, immunosuppressant, platelet aggregation inhibitor, arteriosclerosis treatment drug, antiinflammation agent or cancer cell growth inhibitor, it is possible ethinyl pyrimidine derivative of this invention to have tyrosine kinase inhibiting activity and cancer cell growth inhibition, to use.

To use the compound of this invention which is shown with above-mentioned General Formula (I) with above-mentioned objective, usually, it is prescribed to generalized or localized, in form of oral or parenteral.

As for dose, with age, body weight, disease, remedial effect, administration method, process time etc different.

Usually, from 1 mg in range of 1.0 g, several times oral dosage it is done from once per day per adult one person, concerning one time, from 1 mg in range of 5 g, several times parenteral administration it is done from once per day per

口投与されるか、または、一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0206】

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。

錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また 2 以上の層で被膜してもよい。

さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも包含される。

【0207】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤(精製水、エタノール)を含んでいてもよい。

この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自

adult oneperson, concerning one time, or, from one day 1 hour in range of 24hours infusion is done in intravenous .

Of course as before inscribed, because variation it does dose with various condition , at quantity which is less than above-mentioned dose in case of sufficient it is and, in addition exceeding range, innecessary case of dosage it is.

[0206]

When prescribing the compound of this invention , it is used as solid composition , liquid composition for oral dosage and injectable , external preparation , suppository etc for other composition , parenteral administration .

tablets , pill , capsules , powder , granule etc is included in solid composition for oral dosage .

hard capsule and soft capsule are included in capsules .

One or active substance above that, one inert diluent , for example lactose , mannitol , glucose , hydroxypropyl cellulose , microcrystalline cellulose , starch , polyvinyl pyrrolidone , magnesium metasilicate aluminate is mixed at least regarding the solid composition a this way.

composition , following to conventional method , may contain solubilizer like the stabilizer , glutamic acid or aspartic acid like disintegrating agent , lactose like lubricant , fiber element glycol acid calcium like additive , for example magnesium stearate other than inert diluent .

tablet or pill coating may do with film of sucrose , gelatin , hydroxypropyl cellulose , hydroxypropyl methyl cellulose phthalate or other gastric or enteric substance in accordancewith necessary and, in addition coating it is possible to do atlayer of 2 or more .

Furthermore it seems like gelatin , also capsule of substance whichcan be absorbed is included.

[0207]

As for liquid composition for oral dosage , including pharmaceutically acceptable solution agent , emulsifier , suspension , syrup , elixir etc, it ispossible to include inert diluent (purified water , ethanol) which is used generally.

this composition may contain auxiliary agent , sweetener , flavor agent , fragrance , antiseptic like humectant , suspension other than inert diluent .

As other composition for oral dosage , one or including active substance abovethat, spray which formulation is done is

体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。

この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。

スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2868691 号および同第 3095355 号明細書に詳しく記載されている。

【0208】

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性または非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。

水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。

非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート 80 等がある。

このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでもよい。

これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。

これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に無菌化水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、坐剤、およびペッサリー等が含まれる。

【0209】

【実施例】

以下、本発明につき合成例および実施例を挙げて具体的に説明するが、その要旨を越えないかぎり以下に限定されるものではない。

なお合成例および実施例中、反応は特に記載がないかぎり窒素雰囲気下で行なった。

included by that itself known method .

this composition , may contain buffer , for example sodium chloride , sodium citrate or kind of citric acid which gives the stabilizer and isotonicity like sodium hydrogen sulfite other than inert diluent .

manufacturing method of spray is stated in detail in for example U.S. Patent 2868691 number and the same No. 3095355 specification .

[0208]

solution agent , suspension , emulsifier of aqueous or nonaqueous of sterile is included with this invention as the injectable for parenteral administration .

As solution agent , suspension of aqueous , for example injectable distilled water and physiological saline are included.

As water insoluble solution agent , suspension , there is a for example propylene glycol , polyethylene glycol , olive oil , ethanol , polysorbate 80 etc.

composition a this way furthermore antiseptic , humectant , emulsifier , dispersant , stabilizer (for example lactose) , may include auxiliary agent like solubilizer (for example glutamic acid , aspartic acid) .

These sterilization are done with filtration , combination or lighting which of microbicide pass through for example bacteria trapping filter .

In addition as for these it produces solid composition of sterile , melts in sterilization water or injectable solvent of sterile before using for example lyophilized product and can also use.

As other composition for parenteral administration , one or including active substance above that , external liquid preparation , ointment , coating agent , suppository , and pessary etc which formulation are done are included by conventional method .

[0209]

[Working Example(s)]

Listing synthesis example and Working Example below , concerning this invention , you explain concretely , but if it does not exceed gist , it is not something which is limited below.

Furthermore if in synthesis example or Working Example , reaction is not especially statement , it did under nitrogen atmosphere .

実施例、合成例中、溶媒、試薬、置換基等は次のように略記した。

In Working Example, synthesis example, solvent, reagent, substituent etc following way you briefly described.

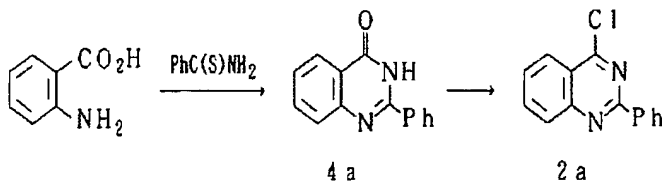
ジエチルエーテル(エーテル、または Et₂O);テトラヒドロフラン(THF);n-ヘキサン(Hex またはヘキサン);酢酸エチル(EtOAc);ジメチルホルムアミド(DMF);ジメチルスルホキシド(DMSO);Hexamethylphosphoramide(HMPA);Dimethylaminopyridine(DMAP);1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene;1,3-Dicyclohexylcarbodiimide(DCC);Diisobutylaluminum hydride(DIBAL);t-Butoxycarbonyl(Boc);アセチル基(Ac)と表記した。

diethyl ether (ether, or Et₂O); tetrahydrofuran (THF); n-hexane (Hex or hexane); ethylacetate (EtOAc); dimethylformamide (DMF); dimethyl sulfoxide (DMSO); Hexamethylphosphoramide (HMPA); Dimethylaminopyridine (DMAP); 1 and 8 -Diazabicyclo {5, 4 and 0} undec-7-ene; 1, 3-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC); Diisobutylaluminum hydride (DIBAL); t-Butoxycarbonyl (Boc); acetyl group (Ac) with transcription it did.

合成例 1

【0210】

【化 50】



synthesis example 1

【0210】

【Chemical Formula 50】

【0211】

PhC(S)NH₂ (5.0g、36.4mmol)とアントラニル酸 (5.0g、36.4mmol)を 120 deg C で 2 時間、160 deg C で 30 分間加熱撹拌した。

シクロヘキサノン(15ml)を反応混合物に加え、130 deg C で 5 分間撹拌した。

室温まで冷却後、生成物 4a を濾取した(4.0g、49%)。

4a に五塩化リン(5.3g、25.2mmol)およびオキシ塩化リン(4.8ml、51.5mmol)を加え、130 deg C で 2 時間撹拌した。

減圧下、過剰のオキシ塩化リンおよび低沸点物を除去し、残渣に氷水を少しずつ加えた。

【0211】

PhC(S)NH₂ (5.0 g, 36.4mmol) with anthranilic acid (5.0 g, 36.4mmol) with 120 deg C 30 min heat and stir was done with 2 hours, 160 deg C.

cyclohexanone (15 ml) in addition to reaction mixture, 5 min it agitated with 130 deg C.

After cooling, product 4a was filtered to room temperature (4.0 g, 49%).

In 4a 2 hours it agitated with 130 deg C phosphorus pentachloride (5.3 g, 25.2mmol) and including phosphorous oxychloride (4.8 ml, 51.5mmol).

Under vacuum, phosphorous oxychloride and low boiling substance of excess were removed, ice water was added to residue little by little.

生成物をエタノール(100ml×2)で抽出し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(50ml×2)で洗浄し、エーテル抽出液を減圧下濃縮した。

残渣をヘキサン(50ml)に懸濁させ、加熱しながら攪拌した(以下、この操作を「ヘキサンで懸洗する」と記す)。

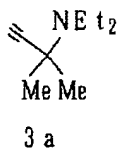
懸濁液を室温まで冷却後、沈殿物を濾取し、目的物である 4-クロロ-2-フェニルキナゾリン(2a)(3.18g、72%)を得た。

2a: ¹H NMR(250MHz,CDCl₃) δ ppm:7.53(m,3H), 7.66(dt,J=0.7,7.6Hz,1H), 7.94(dt,J=1.2,7.6Hz,1H), 8.10(d,J=1.2,8.2Hz,1H), 8.58(m,2H).

合成例 2 アミノアセチレン 3a

【0212】

【化 51】



【0213】

G.F.Hennion ら の 方 法 (J.Am.Chem.Soc.,1960,82,4908)に従い製造した。

3a: ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ ppm:1.08(t,J=7.2Hz,6H), 1.40(s,6H), 2.21(s,1H), 2.66(q,J=7.2Hz,4H).

合成例 3、4

合成例 1 と同様な方法でクロロキナゾリン 2b、2c を得た。

【0214】

【表 130】

It extracted product with ethanol (100 ml X 2), washed with sodium hydrogen carbonate saturated aqueous solution (50 ml X 2),under vacuum concentrated ether extraction liquid .

Suspension doing residue in hexane (50 ml), while heating, itagitated (Below, this operation is inscribed "With hexane Kake washing it does " with.).

suspension after cooling, precipitate was filtered to room temperature , 4 -chloro -2- phenyl quinazoline where it is a object compound (2 a) (3.18 g, 72%) was acquired.

2 a:¹H nmr (250 MHz , CDCl₃) ;de ppm :7.53 (m, 3H), 7.66 (dt, J=0.7, 7.6Hz , 1H), 7.94 (dt, J=1.2, 7.6Hz , 1H), 8.10 (d, J=1.2, 8.2Hz , 1H), 8.58 (m, 2H).

synthesis example 2 amino acetylene 3a

【0212】

【Chemical Formula 51】

【0213】

It produced in accordance with method (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT), 1960, 82 and 4908) of G.F.Hennion and others.

3 a:¹H nmr (300 MHz , CDCl₃) ;de ppm :1.08 (t, J=7.2Hz , 6H), 1.40 (s, 6H), 2.21 (s, 1H), 2.66 (q, J=7.2Hz , 4H).

synthesis example 3, 4

chloroquinazoline 2b, 2c was acquired with synthesis example 1 and same method .

【0214】

【Table 130】

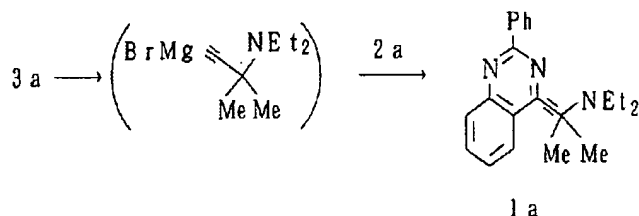
| 合成例 | クロロキナゾリン | 出発物質 | 収率 | ¹ H NMR(CDC1 ₃) δ ppm |
|-----|----------|------|------|--|
| 3 | | | 1.3% | (300MHz) 4.06(s, 3H), 4.08(s, 3H), 7.36(s, 1H) 7.38(s, 3H), 7.49(m, 3H) 8.51(m, 2H) |
| 4 | | | 27% | (250MHz) 2.87(s, 3H), 7.67(m, 1H), 7.90-8.05 (m, 2H), 8.23(d, J=8.1 Hz, 1H) |

【0215】

実施例 1 エチニルキナゾリン 1a

【0216】

【化 52】



【0217】

合成例 2 で製造したアミノアセチレン 3a(500mg、3.59mmol) の THF 溶液 (10ml) に室温で EtMgBr(3.55ml、3.55mmol、1.0M THF 溶液) を加え 40 分間還流し、エチニルグリニヤを調製した。

一方、Pd(PPh₃)₂ Cl₂ (21mg、0.03mmol) と PPh₃ (31mg、1.2mmol) の THF 溶液 (5ml) を室温で 40 分間攪拌し、この溶液に 2a(480mg、2.00mmol) と上記エチニルグリニヤを室温で加え、3 時間攪拌した。

反応液を冷却後、水を加え減圧下濃縮した。

残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20ml) と EtOAc (30ml) を加え、有機層を分離した。

有機層を Na₂ SO₄ 上で乾燥後、減圧下溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、カップリング生成物 1a(700mg、定量

【0215】

Working Example 1 ethynyl quinazoline 1a

【0216】

【Chemical Formula 52】

【0217】

In THF solution (10 ml) of amino acetylene 3a (500 mg, 3.59mmol) which is produced with synthesis example 2 40 min reflux it did with room temperature including EtMgBr (3.55 ml, 3.55mmol, 1.0 M THF solution), manufactured the [echiniruguriniya].

On one hand, Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (21 mg, 0.03mmol) with 40 min it agitated the THF solution (5 ml) of PPh₃ (31 mg, 1.2mmol) with room temperature, 2 a (480 mg, 2.00mmol) with added the above-mentioned [echiniruguriniya] to this solution with room temperature, 3 hours agitated.

reaction mixture after cooling, under vacuum was concentrated including water.

organic layer was separated into residue sodium hydrogen carbonate saturated aqueous solution (20 ml) with including the EtOAc (30 ml).

organic layer solvent after drying and under vacuum was removed on Na₂ SO₄ and residue which is acquired was refined with silica gel column

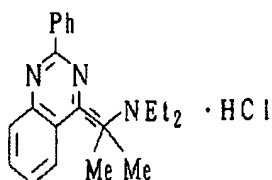
的)を得た。

1a: ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ
ppm: 1.19(t, J=7.2Hz, 6H), 1.64(s, 6H),
2.88(q, J=7.2Hz, 4H), 7.40-7.60(m, 3H),
7.61(m, 1H), 7.88(m, 1H), 8.06(m, 1H),
8.27(m, 1H), 8.60(m, 2H).

実施例 2

【0218】

【化 53】



【0219】

実施例 1 で得られた 1a(140mg、0.4mmol)を Et₂O(2ml)に溶解し、氷浴上攪拌しながら 4N HCl/EtOAc 溶液(0.1ml、0.4mmol)をゆっくり滴下した。

室温まで昇温後、生成物を濾取、乾燥し、1a の塩酸塩(1a·HCl)を白色粉末結晶(70mg、46%)として得た。

1a · HCl: ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ
ppm: 1.66(m, 6H), 2.18(m, 6H), 3.43(br s, 2H),
3.66(br s, 2H), 7.50-7.60(m, 3H), 7.69(m, 1H),
7.95(m, 1H), 8.10-8.25(m, 2H), 8.60(m, 2H),
12.6(br s, 1H);

IR(KBr) ν cm⁻¹: 3449, 2986, 2415, 2236, 1613, 1562, 1534, 1487, 1022, 768, 706;

mp 165-168 deg C

【0220】

実施例 3~6

合成例 1~4 で製造したクロロキナゾリン 2a~2c とアミノアセチレン 3a、3b(3b の製造法は合成例 8 に記す)を用い実施例 1、2 と同様な操作を行い目的化合物を製造した。

構造、収率および物性値を次に示す。

【0221】

【表 131】

chromatograph ,coupling product 1a (700 mg , quantitative) was acquired.

1 a: ¹H nmr (300 MHz , CDCl₃) de ppm : 1.19 (t, J=7.2Hz , 6H) , 1.64 (s, 6H) , 2.88 (q, J=7.2Hz , 4H) , 7.40 - 7.60 (m, 3H) , 7.61 (m, 1H) , 7.88 (m, 1H) , 8.06 (m, 1H) , 8.27 (m, 1H) , 8.60 (m, 2H) .

Working Example 2

【0218】

【Chemical Formula 53】

【0219】

While melting 1 a (140 mg , 0.4mmol) which is acquired with Working Example 1 in Et₂O (2 ml) , on ice bath agitating it dripped 4 N HCl /EtOAc solution (0.1 ml , 0.4mmol) slowly.

To room temperature after temperature rise , it filtered, dried product , itacquired acetate (1 a·HCl) of 1 a white powder crystal (70 mg , 46%) as.

1 a·HCl : ¹H nmr (300 MHz , CDCl₃) de ppm : 1.66 (m, 6H) , 2.18 (m, 6H) , 3.43 (br s, 2H) , 3.66 (br s, 2H) , 7.50 - 7.60 (m, 3H) , 7.69 (m, 1H) , 7.95 (m, 1H) , 8.10 - 8.25 (m, 2H) , 8.60 (m, 2H) , 12.6 (br s, 1H) ;

IR (KBr) ; ν cm⁻¹ : 3449, 2986, 2415, 2236, 1613, 1562, 1534, 1487, 1022, 768, 706;

mp 165-168 deg C

【0220】

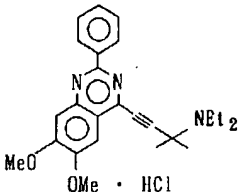
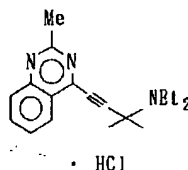
Working Example 3~6

Operation of being similar to Working Example 1, 2 making use of chloroquinazoline 2a~2c and amino acetylene 3a, 3b (You inscribe production method of 3 b to synthesis example 8.) which are produced with synthesis example 1~4 was done and the target compound was produced.

structure , yield and property value are shown next.

【0221】

【Table 131】

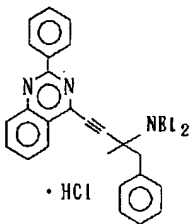
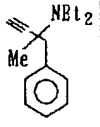
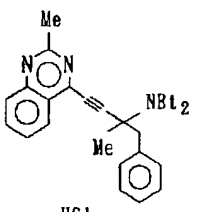
| 実施例 | 化 合 物 | 出発物質 | ¹ H-NMR | IR | 性状及び融点 | 収率 |
|-----|---|---------------|---|---|------------------------------|-----|
| 3 |  | 2b, 3a ~ ~ | (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.66(t, J=7.2Hz, 6H), 2.14(s, 6H), 3.37(m, 2H), 3.67(m, 2H), 4.10(s, 3H), 4.13(s, 3H), 7.38(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.45-7.55(m, 3H), 8.52-8.58(m, 2H), 12.60(br s, 1H). | (KBr) ν cm ⁻¹ 3430, 2988, 2944, 1616, 1568, 1539, 1499, 1466, 1427, 1306, 1229, 1169, 1096, 1028, 1001, 841, 770, 702 | 白色粉末状固体 mp 185-191°C | 62% |
| 4 |  | 2c, 3a ~ ~ | (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.64(t, J=7.4Hz, 6H), 2.15(s, 6H), 2.90(s, 3H), 3.39(m, 2H), 3.64(m, 2H), 7.69(m, 1H), 7.85-8.10(m, 2H), 8.18(d, J=8.0Hz, 1H), 12.50(br s, 1H). | (KBr) ν cm ⁻¹ 3426, 2988, 2403, 2238, 1611, 1547, 1484, 1389, 1329, 1240, 1159, 1015, 779. | 黄色粉末结晶 mp 164-166°C (dec) | 4% |

【0222】

【0222】

【表 132】

【Table 132】

| 実施例 | 化 合 物 | 出発物質 | ¹ H-NMR | IR | 性状及び融点 | 収率 |
|-----|---|---|--|----|------------------------|-----|
| 5 |  $\cdot \text{HCl}$ | 2a ,  (3b)* ~ | (250MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.61(s, 6H), 1.69(t, J=7.4Hz, 3H), 1.76(t, J=7.3Hz, 3H), 2.01(s, 3H), 3.40-3.65(m, 2H), 3.64(d, J=12.5Hz, 1H), 3.70-3.90(m, 2H), 3.97(d, J=12.5Hz, 1H), 7.36(m, 3H), 7.50-7.62(m, 6H), 7.87(d, J=8.2Hz, 1H), 7.94(m, 1H), 8.12(d, J=8.6Hz, 1H), 8.56-8.68(m, 2H), 12.65(br s, 1H). | | 白色粉末固体 mp 176-179°C | 3% |
| 6 |  $\cdot \text{HCl}$ | 2b, 3b* ~ ~ | (300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.67(t, J=7.8Hz, 3H), 1.73(t, J=7.7Hz, 3H), 1.98(s, 3H), 2.90(s, 3H), 3.40-3.60(m, 2H), 3.63(d, J=12.5Hz, 1H), 3.80-3.95(m, 2H), 3.95(d, J=12.5Hz, 1H), 7.25-7.42(m, 3H), 7.48(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.80-8.05(m, 3H), 12.6(br s, 1H). | | 淡黄色粉末 結晶 | 48% |

* 合成例 8

[0223]

[0223]

合成例5 4-クロロキナゾリン(2d)

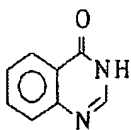
synthesis example 5 4-chloro quinazoline (2 D)

1)

1)

[0224]

[0224]

4d
【化 54】

[Chemical Formula 54]

[0225]

[0225]

アントラニル酸(11.45g、83.5mmol)およびホルム
アミド(8.5ml)を 135 deg C で 2 時間攪拌し、冷却

anthranilic acid (11.45 g, 83.5mmol) and formamide (8.5 ml)
2 hours was agitated with 135 deg C, after cooling, precipitate

後、沈殿物を濾取した。

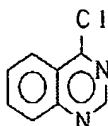
アセトンで懸洗後、濾取して目的物であるキナゾリン-4-オン(4d)(4.06g、33%)を得た。

4d: ¹H NMR(DMSO-d₆, 250MHz) δ
ppm: 7.50(t, J=7.5Hz, 1H), 7.65(d, J=8.1Hz, 1H),
7.80(m, 1H), 8.09(s, 1H), 8.10(d, J=8.2Hz, 1H),
12.25(br s, 1H).

2)

[0226]

[化 55]



2d

[0227]

上記キナゾリン-4-オン(4d)(4.15g、28.4mmol)に PCl₅ (5.9g、28.4mmol)、POCl₃ (30ml)を加え、2時間還流した。

減圧下、過剰の POCl₃ および低沸点物を留去後、氷浴上攪拌しながら CHCl₃ (50ml)および飽和 NaHCO₃ 水溶液(50ml)を加えた。

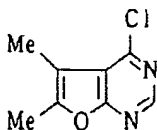
CHCl₃ 層を乾燥(Na₂CO₃)、濃縮し、ヘキサンで懸洗後、沈殿物を濾取し、クロロキナゾリン(2d)(4.01g、86%)を得た。

2c: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 7.73(m, 1H), 7.96(m, 1H),
8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 8.27(d, J=8.4Hz, 1H),
9.05(s, 1H).

合成例 6

[0228]

[化 56]



2e

was filtered.

After Kake washing, filtering with acetone, it acquired quinazoline -4- on (4 d)(4.06 g, 33%) which is a object compound.

4 d: ¹H nmr (DMSO -d₆, 250MHz);de ppm :7.50
(t, J=7.5Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.09
(s, 1H), 8.10 (d, J=8.2Hz, 1H), 12.25 (br s, 1H).

2)

[0226]

[Chemical Formula 55]

[0227]

2 hours reflux it made above-mentioned quinazoline -4- on (4 d) (4.15 g, 28.4mmol) PCl₅ (5.9 g, 28.4mmol),including POCl₃ (30 ml).

While under vacuum, after removing and on ice bath agitating the POCl₃ and low boiling substance of excess, CHCl₃ (50 ml) and it added saturated NaHCO₃ aqueous solution (50 ml).

Drying (Na₂CO₃), it concentrated CHCl₃ layer, after Kake washing, filtered precipitate with hexane, acquired chloroquinazoline (2 d) (4.01 g, 86%).

2 c: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz);de ppm :7.73 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.05 (s, 1H).

synthesis example 6

[0228]

[Chemical Formula 56]

【0229】

Johannsen らが報告している方法 (Chimica Scripta, 1986, 26, 347-351) に従い製造した 5,6-Dimethylfuro [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one(1.08g, 6.62mmol)に POCl₃ (4ml)を加え還流させた。

減圧下、過剰の POCl₃ と低沸点物を留去し、残渣を CHCl₃ (15ml)に溶解した。

氷浴上撹拌しながら、液相がアルカリ性になるまで 28%アンモニア水を加えた。

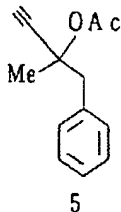
CHCl₃ (20ml × 2)で抽出し、乾燥(Na₂ SO₄)、濃縮し、目的物である 2e(960mg, 79%)を淡黄色固体として得た。

2e: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 2.34(s, 3H), 2.45(s, 3H), 8.63(s, 1H).

合成例 7 アセテート 5

【0230】

【化 57】



【0231】

0.5M エチルマグネシウムクロリド THF 溶液 (500ml, 0.25mol)に氷冷下、フェニルアセトン (30.0g, 0.224mol)の THF 溶液(20ml)を滴下した。

1.5 時間撹拌した後、無水酢酸(30ml, 0.316mol)を滴下し 1 時間撹拌した。

反応液を減圧下濃縮した後、塩化アンモニウム飽和水溶液(500ml)を注いだ。

反応混合物をエーテル(300ml × 1, 100ml × 1)で抽出した後、有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (silica250g, ヘキサン→ヘキサン:EtOAc=8:1)で

【0229】

5 and 6 -Dimethylfuro where it produces in accordance with method (Chimica Scripta, 1986, 26, 347-351) which Johannsen and others has reported {2 and 3 -d } pyrimidin-4 (3 H) -one reflux itdid in (1.08 g, 6.62mmol) including POCl₃ (4 ml).

Under vacuum , POCl₃ and low boiling substance of excess were removed, residue was melted in CHCl₃ (15 ml).

While on ice bath agitating, until liquid phase becomes alkalinity , it added 28% ammonia water .

It extracted with CHCl₃ (20 ml X 2), drying (Na₂ SO₄), concentrated, it acquired 2 e (960 mg , 79%) which are a object compound as pale yellow solid .

2 e: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); δ ppm : 2.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 8.63 (s, 1H).

synthesis example 7 acetate 5

【0230】

【Chemical Formula 57】

【0231】

0.5 THF solution (20 ml) of under ice cooling , phenyl acetone (30.0 g, 0.224mol) was dripped to Methinyl magnesium chloride THF solution (500 ml , 0.25mol).

1.5 hours after agitating, it dripped acetic anhydride (30 ml , 0.316mol) and 1 hour agitated.

After under vacuum concentrating reaction mixture , ammonium chloride saturated aqueous solution (500 ml) was poured.

After extracting reaction mixture with ether (300 ml X 1, 100ml X 1), you washed organic layer in order of NaHCO₃ saturated aqueous solution , saturated saline , after drying and under vacuum concentrated on anhydrous sodium sulfate .

residue was refined with silica gel column chromatography (silica250g, hexane *hexane :EtOAc=8:1) and acetate 5

精製しアセテート 5(39.34g、87%)を得た。

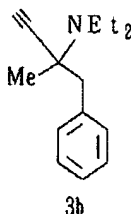
【0232】

5: ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.64(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.60(s, 1H), 3.19(d, J=13.5Hz, 1H), 3.25(d, J=13.5Hz, 1H), 7.27-7.30(m, 5H).

合成例 8 アミノアセチレン 3b

【0233】

【化 58】



【0234】

合成例 7 で製造したアセテート 5(1.39g、6.86mmol)、CuCl(47mg、0.47mmol)および Et₂NH(1.67ml、16.1mmol)の THF 溶液(15ml)を 1 時間還流した。

減圧下溶媒を留去しエーテル(10ml)を加え 3N HCl 水溶液(10ml×2)で抽出した。

抽出液を氷浴上攪拌し、水層がアルカリ性になるまで K₂CO₃ を少しずつ加え、生成物を CH₂Cl₂(10ml)続いて EtOAc(20ml)で抽出した。

有機層を 10%アンモニア水(15ml)で洗浄後、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(silica 15g、ヘキサン:EtOAc=9:1)で精製し、目的物 3b(0.35g、24%)を油状物質として得た。

【0235】

3b: ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.13(t, J=7.2Hz, 6H), 1.25(s, 3H), 2.29(s, 1H), 2.75(d, J=13.0Hz, 1H), 2.78(q, J=7.2Hz, 4H), 3.10(d, J=13.0Hz, 1H), 7.15-7.35(m, 5H).

合成例 9 アミノアセチレン 3c

【0236】

【化 59】

(39.34 g, 87%) was acquired.

【0232】

5: ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); δ ppm: 1.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 3.19 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.25 (d, J=13.5Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 5H).

synthesis example 8 amino acetylene 3b

【0233】

【Chemical Formula 58】

【0234】

acetate 5 which is produced with synthesis example 7 (1.39 g, 6.86mmol), CuCl (47 mg, 0.47mmol) and the THF solution (15 ml) of Et₂NH (1.67 ml, 16.1mmol) 1 hour reflux was done.

It removed solvent under vacuum and it extracted with 3 N HCl water solution (10 ml X 2) including ether (10 ml).

Until extracted liquid on ice bath is agitated, water layer becomes alkalinity, K₂CO₃ was little by little added, product CH₂Cl₂ (10 ml) continuously was extracted with EtOAc (20 ml).

After washing, drying (Na₂SO₄), it concentrated organic layer with 10% ammonia water (15 ml), it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (silica 15g, hexane :EtOAc=9 : 1), it acquired object compound 3b (0.35 g, 24%) as oil.

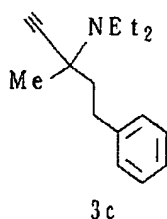
【0235】

3 b: ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); δ ppm: 1.13 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.25 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.75 (d, J=13.0Hz, 1H), 2.78 (q, J=7.2Hz, 4H), 3.10 (d, J=13.0Hz, 1H), 7.15 - 7.35 (m, 5H).

synthesis example 9 amino acetylene 3c

【0236】

【Chemical Formula 59】



【0237】

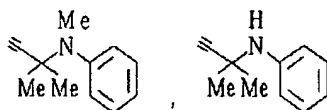
出発物質としてベンジルアセトンを用い、合成例 7 および 8 と同様な操作を行い 3c(収率 22%)を油状物質として得た。

3c: ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ ppm:1.09(t,J=7.2Hz,6H), 1.42(s,3H), 1.84-2.40(m,2H), 2.72(s,1H), 2.60-2.84(m,6H), 7.13-7.35(m,5H).

合成例 10、11 アニリノアセチレン 3d、3e

【0238】

【化 60】



【0239】

R.S.Hanzel ら の 方 法 (J.Am.Chem.Soc.,1960,82,4908)でそれぞれ製造した。

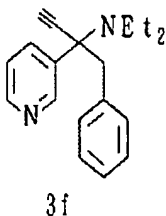
3d: ¹H NMR(250MHz,CDCl₃) δ ppm:1.40(s,6H), 2.39(s,1H), 2.85(s,3H), 7.14(m,1H), 7.22-7.40(m,4H).

3e: ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ ppm:1.61(s,6H), 2.35(s,1H), 6.79(t,J=7.4Hz,1H), 6.94(d,J=7.7Hz,2H), 7.19(m,2H).

合成例 12 アミノアセチレン 3f

【0240】

【化 61】



【0237】

It did operation of being similar to synthesis example 7 and 8 and making use of benzyl acetone as starting substance , it acquired 3 c (yield 22%) as oil .

3 c: ¹H nmr (300 MHz , CDCl₃) ; de ppm :1.09 (t, J=7.2Hz , 6H) , 1.42 (s, 3H) , 1.84 - 2.40 (m, 2H) , 2.72 (s, 1H) , 2.60 - 2.84(m, 6H) , 7.13 - 7.35 (m, 5H) .

synthesis example 10, 11 anilino acetylene 3d, 3e

【0238】

【Chemical Formula 60】

【0239】

It produced respectively with method (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT), 1960, 82 and 4908) of R.S.Hanzel and others.

3 d: ¹H nmr (250 MHz , CDCl₃) ; de ppm :1.40 (s, 6H) , 2.39 (s, 1H) , 2.85 (s, 3H) , 7.14 (m, 1H) , 7.22 - 7.40 (m, 4H) .

3 e: ¹H nmr (300 MHz , CDCl₃) ; de ppm :1.61 (s, 6H) , 2.35 (s, 1H) , 6.79 (t, J=7.4Hz , 1H) , 6.94 (d, J=7.7Hz , 2H) , 7.19 (m, 2H) .

synthesis example 12 amino acetylene 3f

【0240】

【Chemical Formula 61】

【0241】

1) Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile

Et₂ NH(7.2g, 98.6mmol)に濃塩酸を少しずつ加え中和し、3-pyridinecarboxaldehyde(7.1ml、75.0mmol)を加えた。

KCN(4.88g)の水溶液(15ml)を加え、3時間還流させた後、水(30ml)を加えエーテルで抽出した(50ml×1、20ml×1)。

有機層を水(30ml×2)、飽和食塩水(30ml)で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮しDiethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile(12.55g、88%)を得た。

2) Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile(888mg、4.69mmol)のTHF(15ml)-HMPA(5ml)溶液を-68deg Cに冷却し、そこへ1.0MのLithium bis(trimethylsilyl)amide(7.0ml、7.0mmol)をゆっくり加えた。

この温度で45分間攪拌後、ベンジルブロミド(0.67ml、5.63mmol)を滴下し、反応溶液を徐々に室温まで昇温した。

水を加え反応を停止させた後反応混合物を濃縮し、エーテル(50ml)で抽出した。

抽出液を水(40ml×2)で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮した。

残渣(1.90g)を氷浴上攪拌しながら0.5MエチルマグネシウムブロミドTHF溶液(36.5ml、18.3mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。

反応液を氷冷し、水を加えて反応を停止させた後、濃縮しエーテル(50ml×2)で抽出した。

エーテル層を希塩酸で抽出し、抽出液に2N水酸化ナトリウム水溶液を液相がアルカリ性を呈するまで加え、ジクロロメタン(20ml×2)で抽出した。

有機層を乾燥、濃縮し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=4:1)で精製し、目的物3f(840mg、65%)を油状物質として得た。

【0242】

3f: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ
ppm: 1.13(t, J=7.2Hz, 3H),
2.54(2dq, J=14.0, 7.1, 2H), 2.63(s, 1H),
2.83(2dq, J=14.0, 7.1Hz, 2H),
2.93(d, J=12.2Hz, 1H), 3.46(d, J=12.2Hz, 1H),
6.67-6.76(m, 2H), 6.96-7.12(m, 4H),
7.63(dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H),

【0241】

1) Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile

It added concentrated hydrochloric acid to Et₂NH(7.2 g, 98.6mmol) little by little and neutralized, 3-pyridinecarboxaldehyde added (7.1 ml, 75.0mmol).

It extracted with ether including aqueous solution (15 ml) of KCN (4.88 g), 3 hours reflux later, including water (30 ml) (50 ml X 1, 20ml X 1).

Water (30 ml X 2), you washed organic layer with saturated saline (30 ml), drying (Na₂SO₄), concentrated and Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile acquired (12.55 g, 88%).

2) Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile THF of (888 mg, 4.69mmol) (15 ml)-HMPA (5 ml) solution -was cooled in 68 deg C, Lithium bis(trimethylsilyl)amide (7.0 ml, 7.0mmol) of 1.0 M was added slowly to there.

45 min agitation later, benzyl bromide (0.67 ml, 5.63mmol) was dripped with this temperature, the reaction solution temperature rise was done gradually to room temperature.

Including water reaction after stop it concentrated reaction mixture, extracted with ether (50 ml).

You washed extracted liquid with water (40 ml X 2), drying (Na₂SO₄), concentrated.

While on ice bath agitating residue (1.90 g), 2.5 hours it agitated with room temperature including 0.5 Methinyl magnesium bromide THF solution (36.5 ml, 18.3mmol).

ice cooling it did reaction mixture, reaction after stop, it concentrated including water and extracted with ether (50 ml X 2).

It extracted ether layer with dilute hydrochloric acid, until liquid phase displays the alkalinity, it added 2 N sodium hydroxide water solution to extracted liquid, extracted with dichloromethane (20 ml X 2).

It dried, concentrated organic layer and it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (hexane:EtOAc=4:1), it acquired object compound 3f (840 mg, 65%) as oil.

【0242】

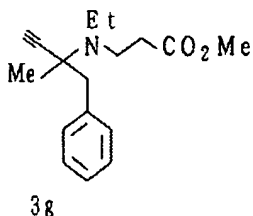
3 f: ¹H nmr (300 MHz, CDCl₃) δ
ppm: 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.54 (2 dq, J=14.0, 7.1, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.83 (2 dq, J=14.0, 7.1Hz, 2H), 2.93 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.46 (d, J=12.2Hz, 1H), 6.67 - 6.76 (m, 2H), 6.96 - 7.12 (m, 4H), 7.63 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.40 (dd, J=1.7, 4.7Hz, 1H), 8.69 (m, 1H).

8.40(dd, J=1.7, 4.7 Hz, 1H), 8.69(m, 1H).

合成例 13 アミノアセチレン 3g

【0243】

【化 62】



【0244】

1) Methyl 3-ethylaminopropionate

EtNH₂ (33g, 720mmol) の MeOH 溶液(150ml)に 4~6 deg C でアクリル酸メチル(54ml, 600mmol) を 20 分以上かけて滴下した。

24 時間後、常圧で MeOH を留去後さらに減圧で蒸留し、Methyl 3-ethylaminopropionate(32.94g, 42%) を無色透明液体として得た。

bp 70 deg C/20mmHg; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 1.11(t, J=7.1Hz, 3H), 2.52(t, J=6.6Hz, 2H),
 2.66(q, J=7.1Hz, 2H), 2.89(t, J=6.6Hz, 2H),
 3.69(s, 3H).

【0245】

2) 出発物質として Methyl 3-ethylaminopropionate およびアセテート 5(合成例 7)を用い、合成例 8 と同様な操作を行い 3g を淡黄色油状物質として得た(収率 41%)。

3g: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ
 ppm: 1.12(t, J=7.2Hz, 3H), 1.25(s, 3H), 2.31(s, 1H),
 2.52-2.62(m, 2H), 2.70-2.90(m, 3H),
 3.20-3.12(m, 3H), 3.67(s, 3H), 7.18-7.35(m, 5H).

合成例 14 アミノアセチレン 3h

【0246】

【化 63】

synthesis example 13 amino acetylene 3g

[0243]

[Chemical Formula 62]

[0244]

1) methyl 3-ethylaminopropionate

In MeOH solution (150 ml) of EtNH₂ (33 g, 720mmol) 20 min or greater applying methyl acrylate (54 ml, 600mmol) with 4- 6 deg C, it dripped.

24 hours later, with ambient pressure after removing furthermore you distilled MeOH with vacuum, you acquired methyl 3-ethylaminopropionate (32.94 g, 42%) as the colorless and transparent liquid.

bp 70 deg C/20mmHg; ¹H nmr (300 MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 1.11 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.52 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.66 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

[0245]

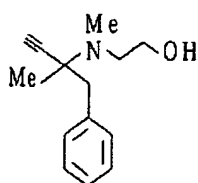
2) It did operation of being similar to synthesis example 8 and making use of methyl 3-ethylaminopropionate and acetate 5 (synthesis example 7) as starting substance, it acquired 3 g (yield 41%) as pale yellow oil.

3 g: ¹H nmr (300 MHz, CDCl₃)
 δ ppm: 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.52 - 2.62 (m, 2H), 2.70 - 2.90 (m, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 7.18 - 7.35 (m, 5H).

synthesis example 14 amino acetylene 3h

[0246]

[Chemical Formula 63]



3h

【0247】

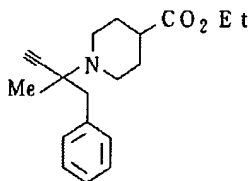
出発物質として N-Methylethanolamine およびアセテート 5(合成例 7)を用い、合成例 8 と同様な操作を行い 3h を淡黄色油状物質として得た(収率 77%)。

3h: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.26(s, 3H), 2.36(s, 1H), 2.40(s, 3H), 2.74-2.83(m, 3H), 3.09(d, J=13.2Hz, 1H), 3.55-3.68(m, 2H), 7.20-7.40(m, 5H).

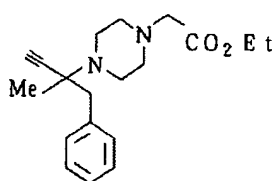
合成例 15、16 アミノアセチレン 3i、3j

【0248】

【化 64】



3i



3j

【0249】

出発物質としてアセテート 5(合成例 17)と、Ethyl 4-piperidinecarboxylate および 1-(Ethoxycarbonylmethyl)piperazine を用い合成例 8 と同様な操作を行い 3i および 3j をそれぞれ製造した(精製法を化合物番号後のカッコ内に示す)。

3i: (ヘキサンで懸洗); 収率 59%; 淡黄色結晶; ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.22(s, 3H), 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.78(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.24-2.43(m, 3H), 2.36(s, 1H), 2.84(d, J=13.3Hz, 1H), 3.05(d, J=13.3Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 3.24(m, 1H), 4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 7.15-7.36(m, 5H).

【0250】

3j: (EtOH-H₂O で懸洗); 収率 50%; ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.21(s, 3H), 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 2.36(s, 1H), 2.61-2.73(m, 4H), 2.80(d, J=13.2Hz, 1H),

【0247】

It did operation of being similar to synthesis example 8 and making use of N- methyl ethanol amine and acetate 5 (synthesis example 7) as starting substance , it acquired 3 h (yield 77%) as the pale yellow oil .

3 h: ^1H nmr (300 MHz , CDCl_3) δ ppm : 1.26 (s, 3H) , 2.36 (s, 1H) , 2.40 (s, 3H) , 2.74 - 2.83 (m, 3H) , 3.09 (d, J=13.2Hz , 1H) , 3.55 - 3.68 (m, 2H) , 7.20 - 7.40 (m, 5H) .

synthesis example 15, 16 amino acetylene 3i, 3j

【0248】

【Chemical Formula 64】

【0249】

As starting substance operation of being similar to synthesis example 8 acetate 5 (synthesis example 17) with, Ethyl 4-piperidinecarboxylate and 1 - making use of (Ethoxycarbonylmethyl) piperazine was done and 3 i and 3 j were produced respectively (purification method is shown inside parenthesis after compound number .) .

3 i: (With hexane Kake washing); yield 59%; pale yellow crystal ; ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm : 1.22 (s, 3H) , 1.26 (t, J=7.1Hz , 3H) , 1.78 (m, 2H) , 1.97 (m, 2H) , 2.24 -2.43 (m, 3H) , 2.36 (s, 1H) , 2.84 (d, J=13.3Hz , 1H) , 3.05 (d, J=13.3Hz , 1H) , 3.10 (m, 1H) , 3.24 (m, 1H) , 4.14 (q, J=7.1Hz , 2H) , 7.15 -7.36 (m, 5H) .

【0250】

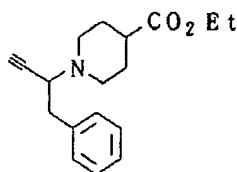
3 j: (With EtOH-H₂O Kake washing); yield 50%; ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm : 1.21 (s, 3H) , 1.28 (t, J=7.1Hz , 3H) , 2.36 (s, 1H) , 2.61 - 2.73 (m, 4H) , 2.80 (d, J=13.2Hz , 1H) , 2.80 -

2.80-2.90(m,4H), 3.07(t,J=13.2Hz,1H),
3.22(s,2H), 4.27(q,J=7.1Hz,2H),
7.20-7.40(m,5H).

合成例 17 アミノアセチレン 3k

【0251】

【化 65】



3k

【0252】

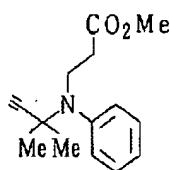
合成例 7 のフェニルアセトンの代わりにフェニルアセトアルデヒドを用い同様な操作で 3-acetoxy-4-phenyl-1-butyne に変換し、さらにこれと Ethyl 4-piperidine-carboxylate を用い、合成例 8 と同様な操作で 3k を製造した。

3k: 収率 22%; ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 2.65-2.86(m, 2H), 2.86-2.04(m, 2H), 2.24-2.40(m, 3H), 2.50(dt, J=3.0, 11.3Hz, 1H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.84-3.07(m, 3H), 3.54(ddd, J=2.2, 5.6, 9.3Hz, 1H), 4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 7.08-7.40(m, 5H).

合成例 18 アニリノアセチレン 3m

【0253】

【化 66】



3m

【0254】

W.S.Johnson らの方法 (J.Am.Chem.Soc., 1949, 71, 1901) で製造した Methyl β-anilinopropionate と 3-Chloro-3-methyl-1-butyne を用いて、合成例 10 {R.S.Hanzel らの方法 (J.Am.Chem.Soc., 1960, 82, 4908)} と同様な操作を行い 3k を製造した。

2.90 (m, 4H), 3.07 (t, J=13.2Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 4.27 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.20 - 7.40 (m, 5H).

synthesis example 17 amino acetylene 3k

【0251】

【Chemical Formula 65】

【0252】

It converted to 3-acetoxy-4-phenyl-1-butyne in place of phenyl acetone of synthesis example 7 with similar operation making use of phenyl acetaldehyde, it produced 3k with operation of being similar to synthesis example 8 furthermore this and making use of Ethyl 4-piperidine-carboxylate.

3k: yield 22%; ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); δ ppm: 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.65 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.04 (m, 2H), 2.24 - 2.40 (m, 3H), 2.50 (dt, J=3.0, 11.3Hz, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 2.84 - 3.07 (m, 3H), 3.54 (ddd, J=2.2, 5.6, 9.3Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.08 - 7.40 (m, 5H).

synthesis example 18 anilino acetylene 3m

【0253】

【Chemical Formula 66】

【0254】

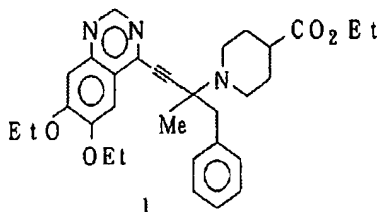
synthesis example 10 {method of R.S.Hanzel and others (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT), 1960, 82 and 4908)} with it operated in same way methyl β-anilinopropionate and 3-Chloro-3-methyl-1-butyne, produced 3k.

3m: 収率 28%; ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.31(s, 6H), 2.26(t, J=7.2Hz, 2H), 2.39(s, 1H), 3.45(t, J=7.2Hz, 2H), 3.62(s, 3H), 7.12(m, 1H), 7.25-7.38(m, 4H).

実施例 7 化合物 1 の製造

【0255】

【化 67】



【0256】

合成例 15 で製造したアミノアセチレン 3i(7.34g、24.6mmol)および 4-クロロ-6,7-ジエトキシキノリン(合成例)(6.21g、24.6mmol)の DMF 溶液(120ml)に攪拌しながら窒素を 40 分間吹き込んだ。

Et₃N(8.2ml、59.0mmol)、Pd(PPh₃)₄(710mg、0.61mmol)および CuI(370mg、1.94mmol)を加え、反応混合物を 100 deg C で 5 時間加熱攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)と EtOAc(100ml)に分配した。

有機層を乾燥(Na₂SO₃)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:EtOAc=2:3)で精製し、目的物を赤褐色タール状物質として得た(10.58g、83%)。

【0257】

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.45(s, 3H), 1.50(t, J=7.1Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.72-1.95(m, 2H), 1.93-2.10(m, 2H), 2.36(tt, J=4.0, 11.5Hz, 1H), 2.46(dt, J=2.5, 11.4Hz, 1H), 2.56(dt, J=2.5, 11.4Hz, 1H), 3.05(d, J=13.4Hz, 1H), 3.27(d, J=13.4Hz, 1H), 3.22-3.35(m, 1H), 3.45(br d, J=11.2Hz, 1H), 4.05(q, J=7.1Hz, 2H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.10-7.30(m, 5H), 7.30-7.45(m, 2H), 9.08(s, 1H).

IR(film)

produced 3 k.

3 m: yield 28%; ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm: 1.31 (s, 6H), 2.26 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 3.45 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 4H).

Production of Working Example 7 compound 1

【0255】

【Chemical Formula 67】

【0256】

While amino acetylene 3i which is produced with synthesis example 15 (7.34 g, 24.6mmol) and 4-chloro-6,7-diethoxy quinazoline agitating in DMF solution (120 ml) of (synthesis example) (6.21 g, 24.6mmol) 40 min it blew nitrogen.

Et₃N (8.2 ml, 59.0mmol), Pd (PPh₃)₄ (710 mg, 0.61mmol) and including CuI (370 mg, 1.94mmol), the reaction mixture 5 hours heat and stir was done with 100 deg C.

Under vacuum it concentrated reaction mixture, saturated aqueous sodium bicarbonate solution (100 ml) with distributed in EtOAc (100 ml).

Drying (Na₂SO₃), it concentrated organic layer, refined residue with silica gel column chromatography (hexane*hexane:EtOAc=2:3), it acquired object compound (10.58 g, 83%) as reddish brown tar.

【0257】

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm: 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.50 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.72 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 2.10 (m, 2H), 2.36 (tt, J=4.0, 11.5Hz, 1H), 2.46 (dt, J=2.5, 11.4Hz, 1H), 2.56 (dt, J=2.5, 11.4Hz, 1H), 3.05 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.27 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.22 - 3.35 (m, 1H), 3.45 (br d, J=11.2Hz, 1H), 4.05 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.10 - 7.30 (m, 5H), 7.30 - 7.45 (m, 2H), 9.08 (s, 1H).

ν

IR (film); nu cm⁻¹: 2982, 2936,

cm⁻¹:2982,2936,2809,2213,1732,1613,1568,1045,855,756,702.

2809, 2213, 1732, 1613, 1568, 1045, 855, 756, 702.

実施例 8 化合物 1 の製造

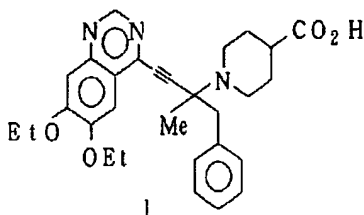
Production of Working Example 8 compound 1

【0258】

[0258]

【化 68】

[Chemical Formula 68]



【0259】

[0259]

実施例 7 で製造したエステル (10.01g、19.4mmol) の EtOH 溶液 (100ml) に 2N NaOH 水溶液 (25ml、50mmol) を加え室温で 1.5 時間撹拌した。

In EtOH solution (100 ml) of ester (10.01 g, 19.4mmol) which is produced with Working Example 7 1.5 hours it agitated with room temperature including 2 N NaOH aqueous solution (25 ml, 50mmol).

減圧下濃縮乾固し、残渣に EtOH (2ml) を加え、撹拌しながら 10% クエン酸水溶液 (180ml) を加えた。

While concentrated dry solid under vacuum doing, agitating in residue including EtOH (2 ml), it added 10% citric acid aqueous solution (180 ml).

室温で 30 分撹拌した後、沈殿物を濾取、洗浄 (水-EtOH)、乾燥し、目的物を淡黄色粉末結晶として得た (9.04g、96%)。

30 minutes after agitating, it filtered precipitate with room temperature, washing (Water -EtOH), dried, it acquired object compound (9.04 g, 96%) as pale yellow powder crystal.

さらにトルエンおよび EtOH-H₂O で順次懸洗し、精製物を白色粉末結晶として得た。

Furthermore sequential washing it did with toluene, and EtOH-H₂O it acquired purified material as white powder crystal.

【0260】

[0260]

1: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.44 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.84-2.08 (m, 2H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.77 (br t, J=10.7Hz, 1H), 2.97 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.28-3.56 (m, 2H), 3.38 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.18-7.44 (m, 6H), 9.20 (s, 1H).

1: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); δ ppm: 1.44 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.84 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 2.29 (m, 2H), 2.50 - 2.70 (m, 2H), 2.77 (br t, J=10.7Hz, 1H), 2.97 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.28 - 3.56 (m, 2H), 3.38 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.18 - 7.44 (m, 6H), 9.20 (s, 1H).

IR (KBr) cm⁻¹: 3409, 2984, 2937, 2213, 1717, 1612, 1499, 1458, 1235, 1204, 1032, 936, 704, 662.

IR (KBr) cm⁻¹: 3409, 2984, 2937, 2213, 1717, 1612, 1499, 1458, 1235, 1204, 1032, 936, 704, 662.

m.p. 212-215 deg C

m.p. 212-215 deg C

P-SIMS m/z 488 (M+H)⁺P-SIMS m/z 488 (M+H)⁺

【0261】

実施例 9~90

上記合成例で製造したハロゲン化窒素化合物とアセチレン化合物(後述のものを含む)を用い発明化合物を製造した。

構造、方法、収率、物性値等を次に示すが、方法の欄は用いた方法と精製法を示し、次の様に表すこととする。

方法

(カップリング反応)実施例 1、7 の方法をそれぞれ A、B とし、反応溶媒やパラジウム触媒に変更があった場合は使用したものをカッコ内に記した。

【0262】

(塩酸塩化)実施例 2 の操作を C とし、反応溶媒に変更があった場合はカッコ内に記した。

(加水分解反応)実施例 8 の操作を D とし、反応溶媒に変更があった場合はカッコ内に記した。

精製法

シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製で、溶出液がヘキサン-EtOAc 系であるものを P1a、溶出液が CHCl_3 -MeOH 系であるものを P1b と記した。

ODS カラムクロマトグラフィーによる精製を P2 と記した。

懸洗または再結晶による精製を P3 とし、その際の使用溶媒をカッコ内に記した。

いずれの場合も最終精製物は減圧下乾燥した。

【0263】

【表 133】

【0261】

Working Example 9~90

Invention compound was produced making use of halogenation nitrogen-containing compound and acetylene compound (Later mentioned ones are included.) which are produced with above-mentioned synthesis example .

structure , method. yield , property value etc is shown next, but column of method shows the method and purification method which are used, following way we display.

method

method of (coupling reaction) Working Example 1, 7 was designated as A, B respectively, when there is modification in reaction solvent and palladium catalyst , those which are used were inscribed inside parenthesis .

【0262】

It designated operation of (acetate conversion) Working Example 2 as C, when there is modification in reaction solvent , it inscribed inside parenthesis .

It designated operation of (hydrolysis reaction) Working Example 8 as D, when there is modification in reaction solvent , it inscribed inside parenthesis .

purification method

In refining, those where eluate is hexane -EtOAc system those where the P1a, eluate is CHCl_3 -MeOH system P1b were inscribed with silica gel column chromatography .

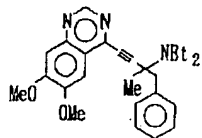
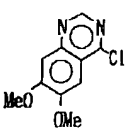
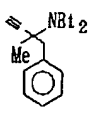
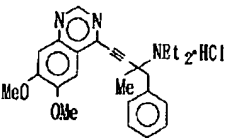
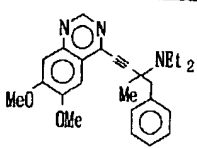
Refining P2 was inscribed with ODS column chromatography .

Refining was designated as P3 with Kake washing or recrystallization , at that case solvent used was inscribed inside parenthesis .

In each case under vacuum dried any final purification things.

【0263】

【Table 133】

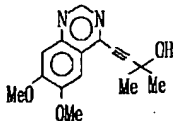
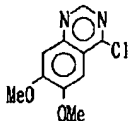

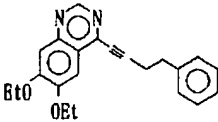
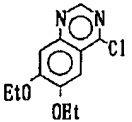
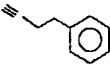
| 実施例 9 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|-----------------|-------|------------------------|
| |  |   | A PIb Pla | 45 | 褐色油状 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.90-3.07 (m, 5H), 3.33 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.15-7.32 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 2H), 9.10 (s, 1H). | | | | | |
| 実施例 10 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | C | 76 | 白色粉末結晶 mp 186-188°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 250MHz) δ ppm: 1.50 (br t, J=6.9Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.35-3.53 (m, 2H), 3.47 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.69 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.75-4.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H), 9.09 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2980, 2937, 2456, 1616, 1501, 1466, 1427, 1366, 1229, 1127, 995, 843, 772, 708. | | | | | |

【0264】

[0264]

【表 134】

[Table 134]

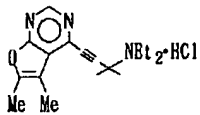
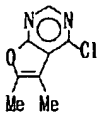

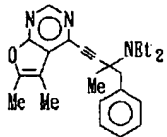
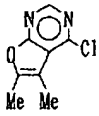
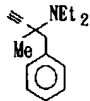
| 実施例 1 1 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|---|-------|--------------------|
| |  |   | B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₂) Pla | 83 | 黒褐色油状 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.76(s, 6H), 3.99(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.25(s, 1H), 7.29(s, 1H), 9.06(s, 1H). | | | | | |
| 実施例 1 2 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |   | A Pla P2 | 23 | 無色柱状結晶 mp 136°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 2.95(m, 2H), 3.07(m, 2H), 3.91(s, 3H), 4.05(m, 3H), 7.20-7.45(m, 7H), 9.06(s, 1H) IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 2926, 2832, 2228, 1613, 1570, 1535, 1499, 1427, 1368, 1308, 1232, 1211, 1134, 997, 872, 696. | | | | | |

【0265】

[0265]

【表 135】

[Table 135]

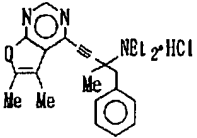
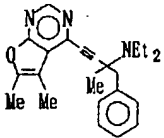
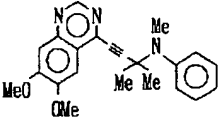
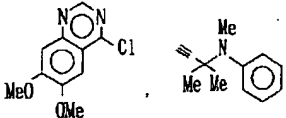
| 実施例 13 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|--|-------|------------------------|
| |  |  ,  | A P1a C | 14 | 白色粉末結晶 mp 179-184°C |
| スペクトルデータ | | | IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2986, 2948, 2459, 1626, 1593, 1443, 1406, 1381, 1256, 1159, 1057, 1013, 966, 801, 627. | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.61 (t, 7.4Hz, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 12.45 (br s, 1H). | | | | | |
| 実施例 14 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  ,  | A P1a | 61 | |
| スペクトルデータ | | | | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.17 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.41 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 5H), 3.26 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.80 (s, 1H). | | | | | |

【0266】

【表 136】

【0266】

【Table 136】

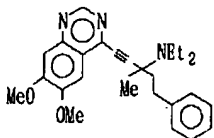
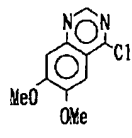
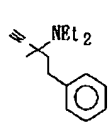
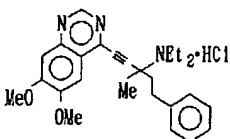
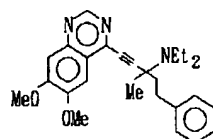
| 実施例 15 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|---|-------|-----------------------|
| |  |  | C | 80 | 淡橙色結晶 mp 130-136°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3449, 2982, 2930, 2448, 1628, 1591, 1558, 1441, 1406, 1383, 1265, 1173, 1049, 801, 768, 708. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.63(t, J=7.3Hz, 3H), 1.71(t, J=7.2Hz, 3H), 1.91(s, 3H), 1.93(s, 3H), 3.30-3.90(m, 4H), 3.54(d, J=12.5Hz, 1H), 3.93(d, J=12.5Hz), 7.20-7.40(m, 3H), 7.40-7.50(m, 2H), 8.84(s, 1H), 12.50(br s, 1H). | | | | | |
| 実施例 16 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | A Pla | 100 | 淡橙色結晶 mp 148-151°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 2976, 2836, 2216, 1615, 1499, 1470, 1424, 1362, 1235, 1215, 1184, 1127, 993, 842, 789, 706. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.62(s, 6H), 3.02(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.14(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.37(s, 3H), 7.40(m, 2H). | | | | | |

【0267】

[0267]

【表 137】

[Table 137]

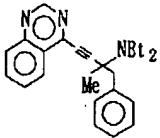
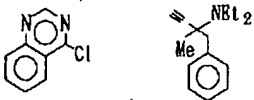
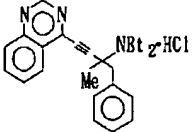

| 実施例 17 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|----------|-------|---------------------------------|
| |  |   | A Pla | 60 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.18 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.65 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.81-2.97 (m, 6H), 7.15-7.40 (m, 6H), 7.50 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). | | | | | |
| 実施例 18 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | C | 50 | 淡黄色顆粒状結晶 mp 111-115°C 吸湿性 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.64 (br t, J=6.6Hz, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.66 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.90-3.19 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 7.10-7.20 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H). IR (KBr) ν _{cm} ⁻¹ : 3422, 2939, 2469, 2363, 1615, 1501, 1427, 1366, 1232, 1130, 992, 849, 702. | | | | | |

【0268】

[0268]

【表 138】

[Table 138]

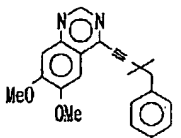
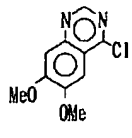
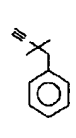
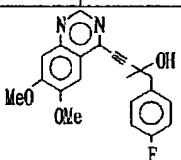
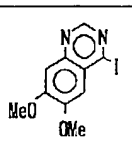
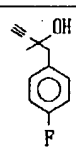
| 実施例 19 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|----------|-------|------------------------|
| |  |  | A P1a | 84 | |
| スペクトルデータ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.21 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 1.50 (s, 3H), 2.86-3.10 (m, 5H), 3.33 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.03 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 9.27 (s, 1H). | | | | | |
| 実施例 20 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | C | 71 | 白色粉末固体 mp 171-174°C |
| スペクトルデータ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.70 (br s, 6H), 1.99 (s, 3H), 3.38-3.90 (m, 4H), 3.63 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.90 (m, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 9.32 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H). IR (KBr) ν cm^{-1} : 3432, 3036, 2992, 2448, 2236, 1615, 1564, 1537, 1489, 1453, 1391, 1348, 1171, 887, 768, 743, 706, 673. | | | | | |

【0269】

[0269]

【表 139】

[Table 139]

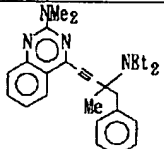
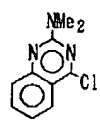
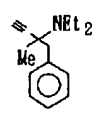
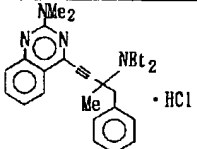
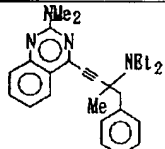
| 実施例 2 1 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|---|-------|------------|
| |  |   | A Pla | 50 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.45 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.20-7.32 (m, 7H), 9.07 (s, 1H). | | | | | |
| 実施例 2 2 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |   | B THF Pd(Pd ₃) ₂ Cl ₂ | 78 | mp 69-72°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.75 (s, 3H), 3.09 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.19 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.7Hz, 1H), 9.09 (s, 1H). | | | | | |

【0270】

[0270]

【表 140】

[Table 140]

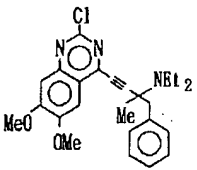
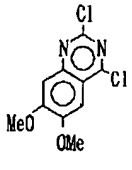
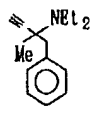
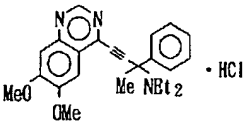
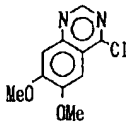
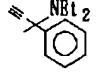
| 実施例 2 3 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|----------|-------|-----------------------------|
| |  |   | A Pla | 89 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.63 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=1.0, 7.7 Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.34 (dt, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H) | | | | | |
| 実施例 2 4 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | C | 60 | 淡黄色結晶 mp 95-100°C 吸湿性 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.42 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 2H), 3.00-3.60 (m, 8H), 3.33 (d, J=12.6 Hz, 1H), 3.62 (d, J=12.6 Hz, 1H), 7.10-7.35 (m, 7H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (dd, J=1.4, 7.7 Hz, 1H), 12.50 (br s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3409, 2966, 2940, 2469, 2222, 1584, 1399, 1007, 754, 706. | | | | | |

【0271】

[0271]

【表 141】

[Table 141]

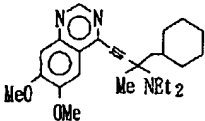
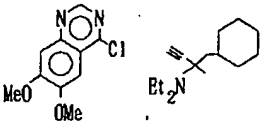
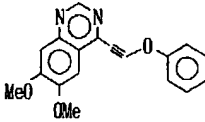
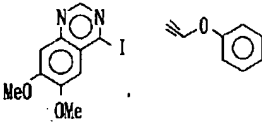
| 実施例 2 5 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|--------------|-------|------------------|
| |  |   | A P1a | 82 | |
| スペクトルデータ | | ¹³ C NMR (CDCl ₃ , 75MHz) δ ppm: 15.2, 18.4, 25.4, 44.0, 46.2, 56.1, 56.7, 58.4, 60.0, 81.0, 103.6, 105.3, 106.0, 120.2, 126.7, 128.0, 131.0, 137.0, 150.1, 151.1, 151.4, 155.6, 157.3. | | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.47 (s, 3H), 2.85-3.20 (m, 5H), 3.30 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.17-7.20 (m, 7H). | | | | | |
| 実施例 2 6 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |   | A P2 C | 6 | mp 118°C 褐色固体 |
| スペクトルデータ | | IR (cm ⁻¹): 4427, 3407, 2919, 2851, 2643, 2473, 2365, 1589, 1503, 1429, 1364, 1252, 1046, 988, 851, 787, 702, 573, 476. | | | |

【0272】

【0272】

【表 142】

【Table 142】

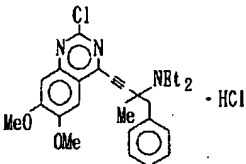
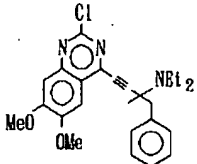
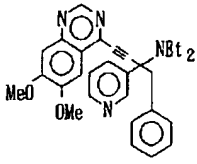
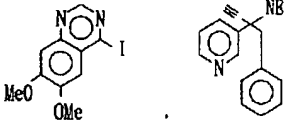
| 実施例 2 7 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|--|-------|--------------|
| |  |  | A P2 | 8 | 粘稠性油状 |
| スペクトルデータ | | | IR (cm ⁻¹): 2969, 2924, 2851, 2361, 2211, 1684, 1616, 1570, 1535, 1499, 1426, 1364, 1306, 1233, 1211, 1128, 998, 851, 784. | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.07-1.37 (m, 5H), 1.14 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.65-2.03 (m, 8H), 2.83 (q, J=7.1 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 9.08 (s, 1H). | | | | | |
| 実施例 2 8 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B THF Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ Pla | 31 | mp 147-149°C |
| スペクトルデータ | | | IR (cm ⁻¹): 3428, 3057, 3015, 2973, 2936, 2836, 2361, 2342, 2230, 1613, 1497, 1427, 1368, 1304, 1229, 1213, 1034, 1015, 992, 870, 758, 693, 627. | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 3.67 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 9.09 (s, 1H). | | | | | |

【0273】

【0273】

【表 143】

【Table 143】

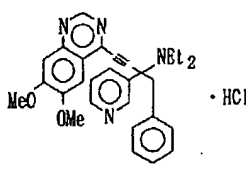
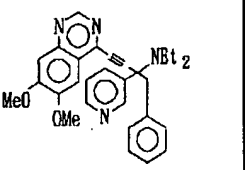
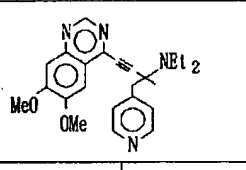
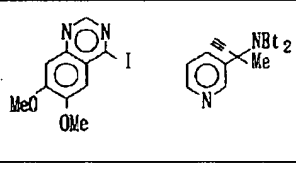
| 実施例 29 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|-------------------|-------|------------------------|
| |  |  | C | 60 | 白色粉末固体 mp 178-185°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.60-1.80(m, 6H), 1.95(s, 3H), 3.30-3.55(m, 2H), 3.65-3.90(m, 2H), 3.79(d, J=12.3Hz, 1H), 3.79(d, J=12.3Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.15(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.25-7.32(m, 3H), 7.40-7.50(m, 2H), 12.81(br s, 1H). IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2976, 2940, 2444, 2236, 1615, 1564, 1503, 1460, 1437, 1400, 1235, 1144, 997, 841, 774, 704. | | | | | |
| 実施例 30 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B (THF) Pla | 21 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21(t, J=7.1Hz, 3H), 2.72 and 2.74(2q, J=7.2Hz, 2H), 3.05 and 3.08(2q, J=7.0Hz, 2H), 3.11(d, J=12.4Hz, 1H), 3.70(d, J=12.4Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 6.78(d, J=6.8Hz, 2H), 6.98-7.11(m, 3H), 7.17(dd, J=4.8 & 8.0Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.85(dt, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 8.48(dd, J=1.5, 4.7Hz, 1H), 8.81(d, J=2.1Hz, 1H), 9.16(s, 1H). | | | | | |

【0274】

【0274】

【表 144】

【Table 144】

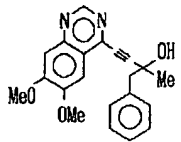
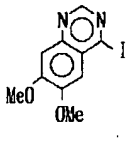
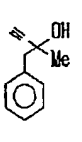
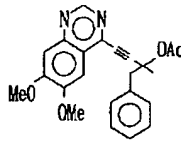
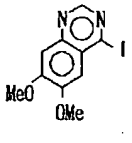
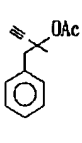
| 実施例 3 1 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|---|-------|-----------|
| |  |  | C | 62 | 黄色粉末固体 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.49(m, 6H), 2.20-3.80(br peak, 5H), 3.84(br s, 3H), 3.91(d, J=12.5Hz, 1H), 4.12(s, 3H), 6.87(d, J=7.3Hz, 2H), 7.05(t, J=7.3Hz, 2H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.70-7.85(m, 1H), 8.68(d, J=4.5Hz, 1H), 8.97(br s, 1H), 9.18(s, 1H). | | | | | |
| 実施例 3 2 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THF P1b | 74 | 赤紫色オイル |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.1Hz, 6H), 1.48(s, 3H), 2.96(q, J=7.1Hz, 1H), 3.03(d, J=13.3Hz, 1H), 3.25(d, J=13.3Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.30(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.31-7.36(m, 2H), 8.50-8.52(m, 2H), 9.11(s, 1H). IR(neat) ν cm ⁻¹ : 2972, 2361, 2339, 1601, 1570, 1537, 1498, 1471, 1425, 1363, 1304, 1230, 1126, 1026, 993, 848, 806, 729. EI-MASS 404(M ⁺) | | | | | |

【0275】

【表 145】

【0275】

【Table 145】

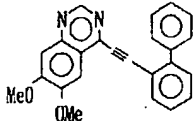
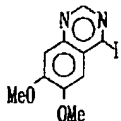
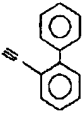
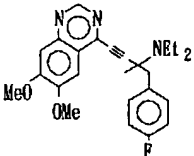
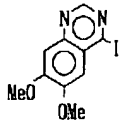
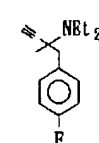
| 実施例 3 3 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|---|-------|-----------|
| |  |   | B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THF P1b | 9.8 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.77 (s, 3H), 2.52 (bs, 1H), 3.12 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.23 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.28-7.44 (m, 6H), 9.09 (s, 1H) | | | | | |
| 実施例 3 4 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |   | B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THF P1a | 17.3 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.79 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.36 (d, 1H, J=13.6Hz), 3.44 (d, 1H, J=13.6Hz), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.26-7.39 (m, 6H), 7.60 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). | | | | | |

【0276】

[0276]

【表 146】

[Table 146]

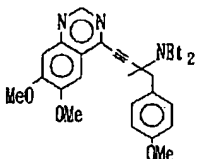
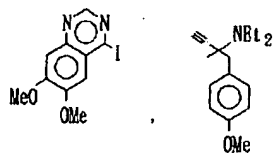
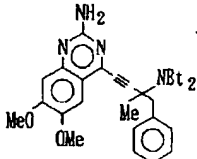
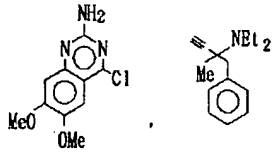
| 実施例 3 5 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|---|-------|--------------|
| |  |   | B THF Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ Pla | 64 | mp 168-170°C |
| スペクトルデータ | | | IR (cm ⁻¹): 3443, 3057, 3013, 2973, 2845, 2363, 2342, 2197, 1616, 1568, 1501, 1478, 1437, 1368, 1319, 1233, 1165, 1034, 988, 866, 855, 777, 758, 702, 654, 575, 542, 530. | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 3.57 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.39-7.53 (m, 6H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H), 9.11 (s, 1H). | | | | | |
| 実施例 3 6 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |   | B THF Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ Pla | 32 | mp 119-122°C |
| スペクトルデータ | | | IR (cm ⁻¹): 3426, 2971, 2934, 2872, 2834, 2367, 2213, 1885, 1616, 1572, 1505, 1427, 1366, 1233, 1128, 1028, 995, 843, 828, 789, 652, 571, 511. | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.46 (s, 3H), 2.92-3.00 (m, 5H), 3.26 (d, 1H, J=13.5Hz), 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 4H), 9.10 (s, 1H). | | | | | |

【0277】

【0277】

【表 147】

【Table 147】

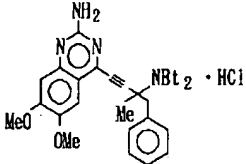
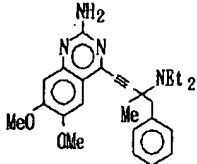
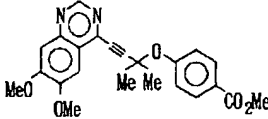
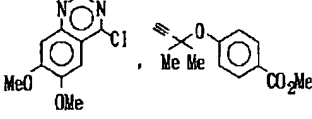
| 実施例 3 7 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|--|---|-------|--------------|
| |  |  | B THF $\text{Pd}(\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2)_2\text{Cl}_2$ P2 | 17 | mp 106-107°C |
| スペクトルデータ | | IR (cm ⁻¹): 3422, 2971, 2932, 2838, 2463, 2342, 2213, 2041, 1890, 1615, 1570, 1537, 1505, 1427, 1366, 1231, 1182, 1123, 1028, 843, 723, 654, 544. | | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.46 (s, 3H), 2.88-3.00 (m, 5H), 3.26 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.78-6.81 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 4H), 9.10 (s, 1H). | | | | | |
| 実施例 3 8 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | A $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ Pla | 55 | 茶褐色油状 |
| スペクトルデータ | | ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.45 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 5H), 3.29 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 4.67 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.35-7.50 (m, 2H) | | | |

【0278】

【表 148】

【0278】

【Table 148】

| 実施例 3 9 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|---|-------|----------------------|
| |  |  | C | 96 | 黄色固体 mp 212-215°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.70 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.95 (s, 3H), 3.20-3.90 (br peak, 4H), 3.64 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.75 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.08 (s, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.39-7.48 (m, 2H), 13.1 (br s, 1H). | | | IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3383, 2265, 2236, 1659, 1597, 1514, 1478, 1426, 1269, 1032, 774, 642. | | |
| 実施例 4 0 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | A Pla | 51 | 橙色結晶 mp 159-163°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.92 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 2H). | | | IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 2980, 2949, 2222, 1730, 1601, 1505, 1431, 1364, 1279, 1231, 1136, 993, 914, 885, 702. | | |

【0279】

【0279】

【表 149】

【Table 149】

| 実施例 4 1 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率 % | 性状/融点/その他 |
|--|-------|---|---|------|---------------------------|
| | | | B THF P1b P3 CBt ₂ O | 62 | 黄色結晶 162-169°C 黒変融解 |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3245, 3287, 3123, 2974, 2363, 2341, 2208, 1620, 1529, 1433, 1379, 1325, 1267, 1165, 1116, 1035, 844, 792, 760, 706, 646, 588, 480. BIMS 368(M ⁺) | | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.15(t, J=7.2Hz, 3H), 1.36(s, 3H), 2.80-2.94(m, 5H), 3.26(d, J=13.2Hz, 1H), 5.30-6.10(m, 3H), 7.20-7.30(m, 2H), 7.31-7.42(m, 2H), 7.78-8.15(m, 1H). | | | | | |
| 実施例 4 2 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率 % | 性状/融点/その他 |
| | | | A P1a | 11 | |
| スペクトルデータ | | ¹ H NMR(CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42(s, 3H), 2.85-3.00(m, 5H), 3.35(d, 1H, J=13.2Hz), 3.92(s, 3H), 7.20-7.30(m, 3H), 7.44-7.49(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.93(s, 1H). | | | |

【0280】

【0280】

【表 150】

【Table 150】

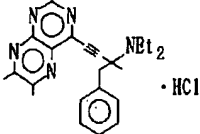
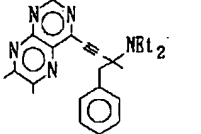
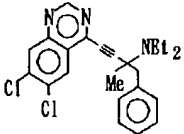
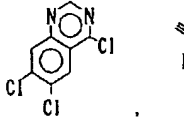
| 実施例 4 3 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|-------|-------|---|-------|----------------------|
| | | | $\left[\begin{array}{c} \text{B} \\ \text{THF} \\ \text{Pd}(\text{P}^{\text{t-Bu}})_2\text{Cl}_2 \\ \text{P}^{\text{t-Bu}} \end{array} \right]$ | 77 | 赤褐色油状 |
| スペクトルデータ ^1H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.93 (d, J=13Hz, 1H), 2.99 (q, J=7.2Hz, 4H), 3.40 (d, J=13Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H), 9.36 (s, 1H) | | | | | |
| 実施例 4 4 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | $\left[\begin{array}{c} \text{B} \\ \text{THF} \\ \text{Pd}(\text{P}^{\text{t-Bu}})_2\text{Cl}_2 \\ \text{P}^{\text{t-Bu}} \\ \text{P}^{\text{t-Bu}} \\ \text{Hexane} \\ \text{-Et}_2\text{O} \end{array} \right]$ | 38 | 黄色結晶 mp 118-120°C |
| スペクトルデータ ^1H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.16 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.37 (s, 3H), 2.80-2.95 (m, 5H), 3.27 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 8.53 (s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3433, 3285, 3161, 2972, 2872, 2361, 2210, 1630, 1577, 1502, 1425, 1381, 1329, 1263, 1211, 1153, 1062, 1020, 879, 827, 800, 744, 619, 497, 416. | | | | | |

【0281】

[0281]

【表 151】

[Table 151]

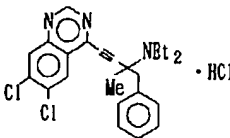
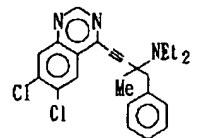
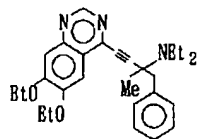
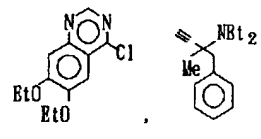
| 実施例 4 5 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|--|-------|---------------------------|
| |  |  | C | 66 | 淡黄色結晶 164-179℃ 黒変分解 |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3425, 2984, 2467, 2361, 2343, 2235, 1855, 1550, 1458, 1394, 1259, 1192, 1032, 763, 709, 646, 549, 451, 418. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.63-1.73(m, 6H), 1.89(s, 3H), 2.85(s, 3H), 2.90(s, 3H), 3.52-3.89(m, 5H), 3.93-4.08(m, 1H), 7.27-7.40(m, 3H), 7.56-7.64(m, 2H), 9.44(s, 1H). | | | | | |
| 実施例 4 6 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | A Pla | 33 | |
| スペクトルデータ | | | | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21(t, J=7.1Hz, 6H), 1.50(s, 3H), 2.85-3.08(m, 5H), 3.31(d, J=13.2Hz, 1H), 7.20-7.45(m, 5H), 8.09(s, 1H), 8.15(s, 1H), 9.25(s, 1H) | | | | | |

【0282】

[0282]

【表 152】

[Table 152]

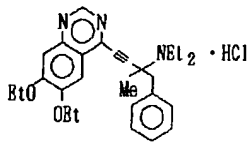
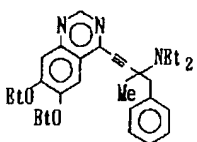
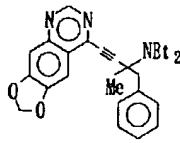
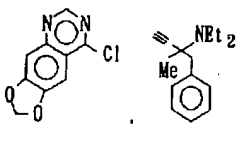
| 実施例 4 7 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|----------|-------|------------------------|
| |  |  | C | 48 | 白色粉末結晶 mp 174-177°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.68(t, J=7.5Hz, 3H), 1.73(t, J=7.5Hz, 3H), 2.00(s, 3H), 3.38-3.60(m, 2H), 3.59(d, J=12.6Hz, 1H), 3.63-3.90(m, 2H), 3.96(d, J=12.6Hz, 1H), 7.34-7.43(m, 3H), 7.43-7.55(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.22(s, 1H), 9.29(s, 1H), 12.85(br s, 1H). | | | | | |
| 実施例 4 8 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | A Pla | 73 | 油状物質 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.1Hz, 3H), 1.47(s, 3H), 1.49(t, J=6.9Hz, 3H), 2.90-3.10(m, 5H), 3.32(d, J=13.2Hz, 1H), 4.02(q, J=6.9Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.46(m, 7H), 9.07(s, 1H). | | | | | |

【0283】

【0283】

【表 153】

【Table 153】

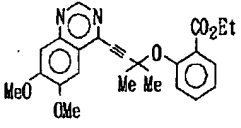
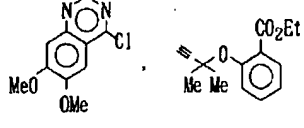
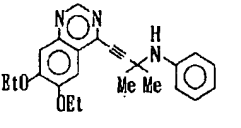
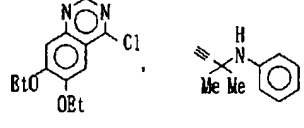
| 実施例 49 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|----|-------|-------------------------|
| |  |  | C | 79 | 淡黄色粉末結晶 mp 171-174°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.45(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50-1.8(m, 9H), 1.96(s, 3H), 3.33-3.58(m, 2H), 3.60-3.90(m, 2H), 3.62(d, J=12.5Hz, 1H), 3.91(d, J=12.5Hz, 1H), 3.94(q, J=7.0Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.01(s, 1H), 7.30-7.35(m, 4H), 7.43-7.52(m, 2H), 9.08(s, 1H), 12.65(br s, 1H). | | | | | |
| 実施例 50 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | A | 90 | 淡黄～白色粉末固体 mp 104-5°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.1Hz, 6H), 1.47(s, 3H), 2.84-3.06(m, 5H), 3.30(d, J=13.2Hz, 1H), 6.17(dd, J=0.7, 4.9Hz, 2H), 7.22-7.34(m, 5H), 7.35-7.45(m, 2H), 9.05(s, 1H). IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 2969, 2926, 2213, 1613, 1543, 1464, 1366, 1211, 1030, 847, 702. | | | | | |

【0284】

【0284】

【表 154】

【Table 154】

| 実施例 5 1 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|----------|---|---|---|-------|--------------------------|
| |  |  | B $\left[\begin{array}{c} \text{PdCl}_2 \\ (\text{PPh}_3)_2 \\ \text{P1a} \end{array} \right]_2$ | 76 | 淡橙色結晶 mp 107-8°C |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 2982, 2936, 2226, 1699, 1615, 1599, 1503, 1470, 1451, 1422, 1362, 1294, 1227, 1127, 1092, 993, 912, 843, 712, 652, 538. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37(t, J=7.1Hz, 3H), 1.91(s, 6H), 3.78(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.34(q, J=7.1Hz, 2H), 7.08(t, J=7.5Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.71(d, J=8.3Hz, 1H), 7.76(dd, J=1.8, 7.7Hz, 1H), 9.10(s, 1H). | | | |
| 実施例 5 2 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B $\left[\begin{array}{c} \text{PdCl}_2 \\ (\text{PPh}_3)_2 \\ \text{P1a} \\ \text{P3} \end{array} \right]_2$ (Δ 4- EtOAc) | 71 | 無色結晶 mp 181.5-182.5°C |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3395, 2980, 2936, 2220, 1603, 1564, 1262, 1223, 1111, 1044, 851, 749, 698. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.34(t, J=6.9Hz, 3H), 1.54(t, J=6.9Hz, 3H), 1.81(s, 6H), 3.61(q, J=7.0Hz, 2H), 4.00(br s, 1H), 4.24(q, J=7.0Hz, 2H), 6.78(m, 1H), 7.01(d, J=7.8Hz, 2H), 7.15-7.23(m, 4H), 9.04(s, 1H). | | | |

【0285】

【0285】

【表 155】

【Table 155】

| 実施例 5 3 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|-------|-------|---|-------|----------------------|
| | | | B PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ Pla | 33 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.51 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.60 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.32 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.64 (t, J=7.1Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.29 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 3H). | | | | | |
| 実施例 5 4 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | D (MeOH) P3 (Et ₂ O) | 58 | 暗赤色固体 mp 155-159℃ |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.52 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.60 (s, 6H), 2.33 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.70 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.29 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.44-7.52 (m, 2H), 9.09 (s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 2988, 2938, 2211, 1726, 1574, 1111, 935, 855, 704, 563. | | | | | |

【0286】

【0286】

【表 156】

【Table 156】

| 実施例 5 5 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率 % | 性状/融点/その他 |
|---|-------|-------|---|---|--------------------------------|
| | | | $\begin{matrix} \text{B} \\ \left(\text{PdCl}_2 \right. \\ \left. (\text{PPh}_3)_2 \right) \\ \text{P}_2 \end{matrix}$ | 66 | 油状物質 |
| スペクトルデータ $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ppm}: 1.47(\text{t}, \text{J}=7.1\text{Hz}, 3\text{H}), 1.50(\text{s}, 3\text{H}), 1.56(\text{t}, \text{J}=6.9\text{Hz}, 3\text{H}), 2.56(\text{s}, 3\text{H}), 2.80-3.18(\text{m}, 2\text{H}), 2.96(\text{d}, \text{J}=13.4\text{Hz}, 1\text{H}), 3.33(\text{d}, \text{J}=13.4\text{Hz}, 1\text{H}), 3.67(\text{t}, \text{J}=5.4\text{Hz}, 2\text{H}), 4.00(\text{q}, \text{J}=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 4.28(\text{q}, \text{J}=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 7.14-7.32(\text{m}, 5\text{H}), 7.36-7.45(\text{m}, 2\text{H}), 9.07(\text{s}, 1\text{H})$ | | | | | |
| 実施例 5 6 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率 % | 性状/融点/その他 |
| | | | C | 76 | 淡黄色粉末結晶 mp 112-116°C 吸湿性 |
| スペクトルデータ $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ppm}: 1.48(\text{t}, \text{J}=6.9\text{Hz}, 3\text{H}), 1.57(\text{t}, \text{J}=6.9\text{Hz}, 3\text{H}), 1.90(\text{s}, 3\text{H}), 3.00-3.80(\text{m}, 4\text{H}), 3.17(\text{s}, 3\text{H}), 4.02(\text{q}, \text{J}=6.9\text{Hz}, 2\text{H}), 4.10-4.25(\text{m}, 2\text{H}), 4.29(\text{q}, \text{J}=7.0\text{Hz}, 2\text{H}), 7.08(\text{br s}, 1\text{H}), 7.25-7.52(\text{m}, 6\text{H}), 9.08(\text{s}, 1\text{H})$ | | | | | |
| | | | | IR(KBr) νcm^{-1} : 3387, 2982, 2936, 2610, 2296, 1611, 1499, 1233, 1044, 704. | |

【0287】

【0287】

【表 157】

【Table 157】

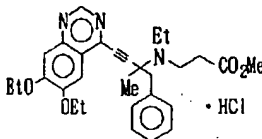
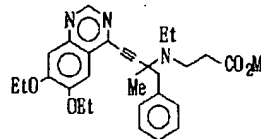
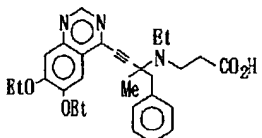
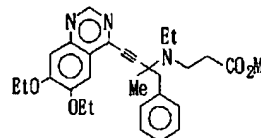
| 実施例 57 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|----------|-------|-------|---|-------|-----------------------|
| | | | B P1a | 65 | 黄色顆粒状結晶 mp 94-95°C |
| スペクトルデータ | | | IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2988, 2936, 2238, 1740, 1613, 1505, 1458, 1229, 1042, 851, 704, 567 ^1H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.29 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.96 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.20-4.40 (m, 6H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H). | | |
| 実施例 58 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | B P1a | 48 | 茶褐色油状 |
| スペクトルデータ | | | ^1H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.62 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.84-3.12 (m, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.31 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.02 (dq, J=1.7, 7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.17-7.32 (m, 5H), 7.33-7.45 (m, 2H), 9.06 (s, 1H). | | |

【0288】

[0288]

【表 158】

[Table 158]

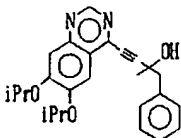
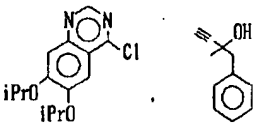
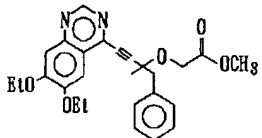
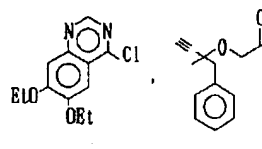
| 実施例 59 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|--|-------|-------------------------|
| |  |  | C | 65 | 白色粉末結晶 mp 137-151°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.49(t, J=6.9Hz, 3H), 1.58(t, J=7.0Hz, 3H), 1.70(t, J=7.1Hz, 3H), 2.70(br s, 2H), 3.35(br s, 2H), 3.50-4.00(m, 4H), 3.73(s, 3H), 4.07(q, J=7.0Hz, 2H), 4.32(q, J=7.0Hz, 2H), 7.18(s, 1H), 7.25-7.45(m, 3H), 7.45-7.65(m, 3H), 9.09(s, 1H), 13.10(br s, 1H). | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2982, 2937, 2361, 2341, 1724, 1610, 1568, 1537, 1498, 1460, 1439, 1367, 1315, 1232, 1205, 1032, 927, 893, 858, 827, 765, 704, 669, 569, 418. | | |
| 実施例 60 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | D P3 (Tol, EtOH-H ₂ O) | 42 | 淡黄色粉末結晶 mp 156-157°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 1.50(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.58(s, 3H), 2.67(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(d, J=13.1Hz, 1H), 3.10(m, 2H), 3.30(t, J=6.8Hz, 2H), 3.39(d, J=13.1Hz, 1H), 3.98(q, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 7.13-7.30(m, 4H), 7.30-7.45(m, 2H), 9.07(s, 1H). | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2986, 2935, 2538, 2363, 2204, 1923, 1738, 1707, 1612, 1572, 1539, 1500, 1460, 1398, 1365, 1309, 1232, 1111, 1045, 935, 904, 829, 787, 769, 704, 652, 547. | | |

【0289】

【表 159】

【0289】

【Table 159】

| 実施例 6 1 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|--|-------|-----------|
| |  |  | B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₂) Pl a | 4 5 | 油状物質 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37 (d, J=6.0Hz, 6H), 1.47 (d, J=6.0Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 3.12 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.21 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.49 (dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 4.74 (dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.40-7.73 (m, 4H), 9.04 (s, 1H) | | | | | |
| 実施例 6 2 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₂) Pl a | 9 6 | 油状物質 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.50 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 3.18 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.31 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.03 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.37 (d, J=16.6Hz, 1H), 4.46 (d, J=16.6Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25-7.26 (m, 4H), 7.40-7.49 (m, 2H), 9.07 (s, 1H) | | | | | |

【0290】

[0290]

【表 160】

[Table 160]

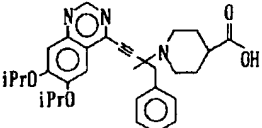
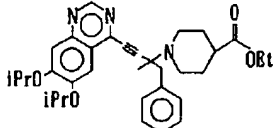
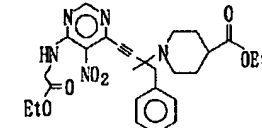
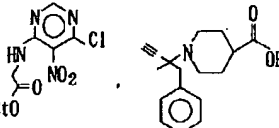
| 実施例 6 3 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|-------|--|--------------------------------|-------|------------------|
| | | | D P3 (Et ₂ O) | 34 | 白色結晶 mp=119°C |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3424, 3063, 3030, 2984, 2936, 2728, 2513, 2226, 1890, 1738, 1613, 1576, 1501, 1472, 1441, 1368, 1235, 1109, 1032, 934, 855, 772, 704. | | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.48(t, J=7.2, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H), 1.73(s, 3H), 3.20(d, J=13.5Hz, 1H), 3.32(d, J=13.5Hz, 1H), 3.94-3.99(m, 2H), 3.97(q, J=6.9Hz, 2H), 4.27(q, J=7.2Hz, 2H), 4.44(d, J=14.0Hz, 1H), 4.51(d, J=14.0Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 7.26-7.31(m, 4H), 7.39-7.42(m, 2H), 9.10(s, 1H). | | | | | |
| 実施例 6 4 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | B Pla | 49 | 油状物質 |
| スペクトルデータ | | IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3439, 2980, 2934, 2809, 2361, 2213, 1890, 1732, 1611, 1489, 1454, 1368, 1227, 1109, 1046, 953, 856, 790, 702, 569. | | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.37(d, J=6.0Hz, 3H), 1.39(d, J=6.0Hz, 3H), 1.44(s, 3H), 1.47(d, J=6.0Hz, 6H), 1.77-1.86(m, 2H), 1.97-2.04(m, 2H), 2.32-2.58(m, 2H), 3.06(d, J=13.5Hz, 1H), 3.27(d, J=13.5Hz, 1H), 3.25-3.29(m, 1H), 3.43-3.47(m, 1H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 4.46(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 4.76(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.22-7.30(m, 4H), 7.35-7.37(m, 4H), 9.05(s, 1H). | | | | | |

【0291】

【0291】

【表 161】

【Table 161】

| 実施例 6 5 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|---|-------|----------------|
| |  |  | D P3 (Et ₂ O) | 85 | mp 199.5-200°C |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3422, 2982, 2936, 2814, 2681, 2519, 2213, 1908, 1719, 1609, 1541, 1491, 1454, 1368, 1302, 1262, 1231, 1200, 1109, 953, 926, 853, 762, 704, 664, 569, 507 | | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(d, J=6.0Hz, 3H), 1.36(d, J=6.0Hz, 3H), 1.47(d, J=6.0Hz, 6H), 1.47(s, 3H), 1.87-1.95(m, 2H), 2.10-2.24(m, 2H), 2.51-2.67(m, 2H), 2.73-2.80(m, 1H), 2.98(d, J=13.2Hz, 1H), 3.37(d, J=13.2Hz, 1H), 3.30-3.35(m, 1H), 3.46-3.50(m, 1H), 4.30(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 4.76(dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 7.24-7.32(m, 4H), 7.35-7.38(m, 2H), 9.18(s, 1H). | | | | | |
| 実施例 6 6 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₂) Pla | 23 | 結状物質 |
| スペクトルデータ | | IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3380, 2982, 2814, 2214, 1732, 1595, 1501, 1373, 1263, 1200, 1046, 961, 874, 702 | | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.31(s, 3H), 1.32(t, J=7.1Hz, 3H), 1.74-1.89(m, 2H), 1.98-2.04(m, 2H), 2.33-2.53(m, 3H), 3.03(d, J=13.5Hz, 1H), 3.19(d, J=13.5Hz, 1H), 3.17-3.21(m, 1H), 3.35-3.42(m, 1H), 4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 4.28(q, J=7.1Hz, 2H), 4.35(s, 1H), 4.37(s, 1H), 7.24-7.34(m, 5H), 8.40(m, 1H), 8.57(s, 1H). | | | | | |

【0292】

【0292】

【表 162】

【Table 162】

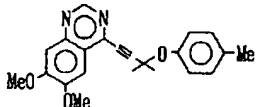
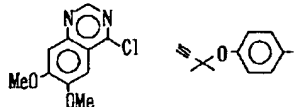
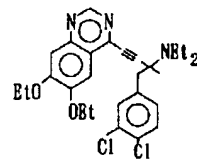
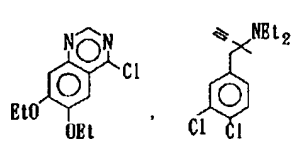
| 実施例 67 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|----------|-------|--|---|-------|----------------------|
| | | | B THF $(\text{Pd}(\phi_3\text{P})_2\text{Cl}_2)$ Pla | 76 | 油状物質 |
| スペクトルデータ | | IR(neat) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3460, 3314, 3175, 2982, 2858, 2816, 2361, 2339, 2216, 1728, 1620, 1579, 1504, 1454, 1375, 1329, 1263, 1180, 1124, 1045, 958, 898, 875, 800, 758, 702. ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.21(t, J=7.0Hz, 3H), 1.35(s, 3H), 1.72-1.90(m, 2H), 1.91-2.19(m, 2H), 2.29-2.42(m, 3H), 3.03(d, J=13.5Hz, 1H), 3.15-3.23(m, 1H), 3.20(d, J=13.5Hz, 1H), 3.30-3.42(m, 1H), 3.48(q, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.34(m, 5H), 8.54(s, 1H). | | | |
| 実施例 68 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | D Pla | 29 | 黄色結晶 mp 137-143°C |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3462, 3281, 2939, 2363, 2341, 2212, 1701, 1622, 1583, 1508, 1325, 1265, 1209, 1118, 1068, 960, 879, 800, 756, 704, 540, 418. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ ppm: 1.22(s, 3H), 1.45-1.68(m, 2H), 1.83-1.99(m, 2H), 2.12-2.38(m, 3H), 2.90-3.17(m, 3H), 3.21-3.35(m, 1H), 7.29-7.40(m, 5H), 8.0-8.42(m, 2H), 8.46(s, 1H), 12.17(br s, 1H). | | | |

【0293】

【0293】

【表 163】

【Table 163】

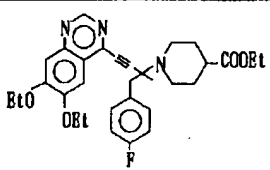
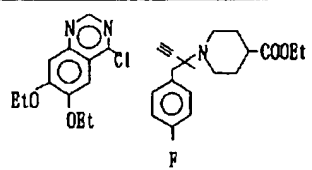
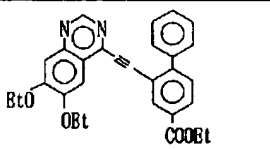
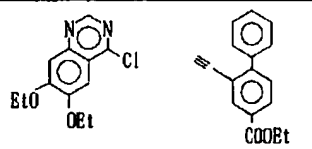
| 実施例 69 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|--|---|-----------|
| |  |  | B (THF) P1b P3 (Et ₂ O) | 20 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.85 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.07 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 9.10 (s, 1H) | | | | | |
| 実施例 70 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B (THF) P1b P3 (Et ₂ O) | 17 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.05Hz, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.53 (t, J=7Hz, 3H), 1.57 (t, J=7Hz, 3H), 2.89-2.98 (m, 5H), 3.20 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.08 (q, J=7Hz, 2H), 4.28 (q, J=7Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.48-7.49 (m, 1H), 9.08 (s, 1H) | | | | | |
| | | | | IR (neat) ν cm ⁻¹ : 2980, 2934, 2212, 1612, 1566, 1496, 1473, 1363, 1288, 1111, 1030, 933, 805, 823. | |

【0294】

【0294】

【表 164】

【Table 164】

| 実施例 7 1 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|--|-------|----------------------|
| |  |  | B Pla P3 (Et ₂ O) | 74 | 白色結晶 mp 118-119°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.52 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.73-1.92 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.29-2.62 (m, 3H), 3.04 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.18-3.30 (m, 1H), 3.22 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.35-3.54 (m, 1H), 4.09 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.28 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 4H), 9.07 (s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2984, 2932, 2800, 2212, 1732, 1614, 1568, 1537, 1498, 1473, 1437, 1396, 1371, 1305, 1259, 1228, 1194, 1111, 1045, 1020, 954, 931, 860, 827, 788, 655, 567. | | | | | |
| 実施例 7 2 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B (THF) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ Pla P1b | 27 | |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.46 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.65 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 8.17 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 8.57 (d, J=1.7Hz, 1H), 9.10 (s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2986, 2363, 2341, 2210, 1722, 1612, 1502, 1458, 1440, 1396, 1365, 1319, 1280, 1234, 1176, 1107, 1028, 933, 842, 819, 750, 729, 692, 669, 650. | | | | | |

[0295]

[表 165]

[0295]

[Table 165]

| 実施例 7 3 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率 % | 性状/融点/その他 |
|---|-------|-------|--------------------------|------|-------------------------|
| | | | B Pla P3 (MeOH) | 68 | 褐色油状 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.52(t, J=6.9Hz, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H), 1.70-2.10(m, 4H), 2.35(m, tt, J=3.9, 11.4Hz, 1H), 2.54(br t, J=11.3Hz, 1H), 2.70(dt, J=2.6, 11.3Hz, 1H), 2.91(br d, J=11.1Hz, 1H), 3.05-3.26(m, 3H), 3.97(dd, J=6.5, 8.7Hz, 1H), 4.03(q, J=7.1Hz, 2H), 4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.45(m, 7H), 9.06(s, 1H). | | | | | |
| 実施例 7 4 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率 % | 性状/融点/その他 |
| | | | D P3 (MeOH) | 7 | 橙黄色粉末結晶 mp 193-197°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ -DMSO-d ₆ (5:1)+D ₂ O, 300MHz) δ ppm: 1.52(t, J=6.9Hz, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H), 1.81(m, 2H), 2.03(m, 2H), 2.34(tt, J=3.9, 11.3Hz, 1H), 2.55(dt, J=2.5, 11.3Hz, 1H), 2.70(dt, J=2.8, 11.3Hz, 1H), 2.88-2.95(m, 1H), 3.06-3.25(m, 3H), 3.98(dd, J=6.0, 8.8Hz, 1H), 4.04(q, J=6.9Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.17-7.50(m, 5H), 9.03(s, 1H). IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3476, 2938, 2220, 1690, 1609, 1497, 1460, 1238, 1209, 1030, 932, 702, 666. | | | | | |

【0296】

【0296】

【表 166】

【Table 166】

| 実施例 7 5 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|-------|-------|--|-------|-----------|
| | | | B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₂) P1b P2 | 20 | アモルファス |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3395, 2986, 2940, 2216, 1611, 1501, 1235, 1032, 934, 828, 766, 706. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ +D ₂ O, 300MHz) δ ppm: 1.43(t, J=6.9Hz, 3H), 1.53(s, 3H), 1.55(t, J=6.8Hz, 3H), 2.66(s, 3H), 2.93(d, J=13.1Hz, 1H), 2.98-3.22(m, 2H), 3.39(d, J=13.1Hz, 1H), 3.80(m, 2H), 3.90(q, J=7.1Hz, 2H), 4.13(br s, 2H), 4.26(q, J=6.9Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 7.15-7.48(m, 6H), 9.05(s, 1H). | | | | | |
| 実施例 7 6 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | B P1a | 97 | 油状物質 |
| スペクトルデータ | | | IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3437, 2934, 2809, 2463, 2361, 2214, 1892, 1730, 1616, 1570, 1537, 1497, 1426, 1364, 1231, 1181, 1046, 993, 959, 851, 756, 702. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.45(s, 3H), 1.78-1.87(m, 2H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.33-2.57(m, 3H), 3.05(d, J=13.2Hz, 1H), 3.28(d, J=13.2Hz, 1H), 3.26-3.30(m, 1H), 3.41-3.45(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 7.22-7.37(m, 7H), 9.10(s, 1H). | | | | | |

【0297】

【表 167】

【0297】

【Table 167】

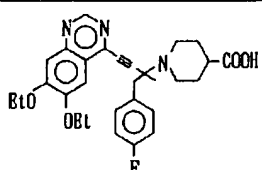
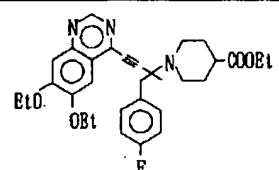
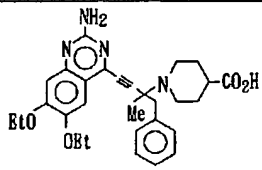
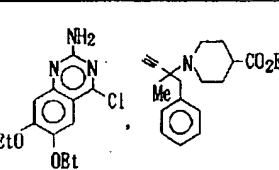
| 実施例 77 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|-------|-------|---|-------|-----------|
| | | | D P3 (Et ₂ O) | 58 | mp 213°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3588, 3524, 3063, 2982, 2940, 2894, 2573, 2214, 1898, 1723, 1703, 1015, 1545, 1497, 1452, 1427, 1368, 1302, 1262, 1233, 1181, 1130, 1030, 993, 959, 851, 829, 762. | | |
| ¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 300MHz) δ ppm: 1.36(s, 3H), 1.56-1.68(m, 2H), 1.83-1.93(m, 2H), 2.21-2.25(m, 1H), 2.35-2.43(m, 2H), 3.01(d, J=13.5Hz, 1H), 3.12-3.15(m, 1H), 3.19(d, J=13.5Hz, 1H), 3.31-3.34(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.96(s, 3H), 7.17-7.25(m, 4H), 7.32-7.34(m, 3H), 8.98(s, 1H). | | | | | |
| 実施例 78 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | B (PbCl ₂ (PPh ₃) ₂) P1a | 78 | 油状物質 |
| スペクトルデータ | | | IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3437, 2982, 2934, 2811, 2361, 2216, 1956, 1728, 1601, 1557, 1541, 1468, 1370, 1333, 1262, 1179, 1125, 1047, 961, 797, 754, 700. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.66(s, 3H), 1.82-1.94(m, 2H), 2.01-2.04(m, 2H), 2.40-2.54(m, 3H), 3.05(d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.31(m, 1H), 3.29(d, J=13.5Hz, 1H), 3.39-3.44(m, 1H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 7.26-7.38(m, 5H), 7.57(dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 8.29(dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 9.27(dd, J=4.2, 2.0Hz, 1H), 9.46(s, 1H). | | | | | |

[0298]

[0298]

[表 168]

[Table 168]

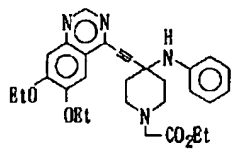
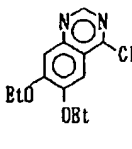
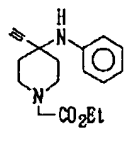
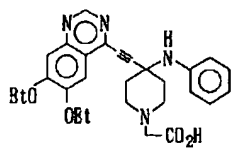
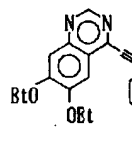
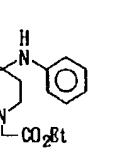
| 実施例 79 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|---------------------------------------|-------|-------------------------|
| |  |  | D Pla P3 (Et ₂ O) | 78 | 淡黄色結晶 189-200°C (分解) |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.47(s, 1H), 1.48(t, J=6.9Hz, 3H), 1.57(t, J=6.9Hz, 3H), 1.80-2.02(m, 2H), 2.07-2.30(m, 2H), 2.50-2.69(m, 2H), 2.70-2.85(m, 1H), 2.97(d, J=13.2Hz, 1H), 3.23-3.34(m, 1H), 3.32(d, J=13.2Hz, 1H), 3.40-3.55(m, 1H), 3.96(q, J=6.9Hz, 2H), 4.29(q, J=6.9Hz, 2H), 6.97(dd, J=8.7, 8.7Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.27-7.35(m, 3H), 9.20(s, 1H) | | | | | |
| IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2982, 2934, 2208, 1718, 1608, 1541, 1510, 1458, 1398, 1361, 1292, 1261, 1228, 1190, 1111, 1033, 935, 852, 829, 663, 570, 516, 413. | | | | | |
| 実施例 80 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B Pla D P3 (EtOH) | 16 | 淡黄色粉末結晶 mp 219-223°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 1.42(s, 3H), 1.45-1.60(m, 6H), 1.75-2.05(m, 5H), 2.25-2.60(m, 3H), 3.06(d, J=13.5Hz, 1H), 3.23(d, J=13.5Hz, 1H), 3.23 and 3.43(2 br d, J=10.9Hz, 2H), 3.99(q, J=7.0Hz, 2H), 4.10-4.25(m, 4H), 5.20(br s, 2H), 6.94(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.20-7.40(m, 5H). | | | | | |
| IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3383, 3200, 2980, 2361, 2222, 1699, 1620, 1570, 1497, 1447, 1236, 1202, 1042, 702. | | | | | |

【0299】

【表 169】

【0299】

【Table 169】

| 実施例 8 1 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|----------|---|---|---|-------|-------------------------|
| |  |   | B P1b P3 (EtOH-H ₂ O) | 65 | 白色粉末結晶 mp 158-159°C |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3279, 2984, 2947, 2222, 1742, 1602, 1456, 1234, 1198, 1038, 749, 693. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 1.37(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54(t, J=7.0Hz, 3H), 2.11(s, 2H), 2.46(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.95-3.01(m, 2H), 3.31(s, 2H), 3.68(q, J=7.0Hz, 2H), 4.20(q, J=7.1Hz, 2H), 4.24(q, J=7.0Hz, 2H), 6.78(t, J=7.4Hz, 1H), 6.89-7.05(m, 2H), 7.21(s, 1H), 7.23(s, 1H), 9.06(s, 1H). | | | |
| 実施例 8 2 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |   | D | 60 | 淡黄色粉末結晶 mp 157-159°C |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3289, 2982, 2224, 1615, 1498, 1316, 1231, 1036, 696, 654. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.31(t, J=6.9Hz, 3H), 1.53(t, J=7.0Hz, 3H), 2.40-2.70(m, 4H), 3.29(br t, J=10.5Hz, 2H), 3.56(q, J=7.0Hz, 2H), 3.50-3.75(m, 4H), 4.23(q, J=6.9Hz, 2H), 5.50(br s, 2H), 6.77(t, J=7.2Hz, 1H), 7.03(d, J=7.7Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.18(s, 1H), 9.05(s, 1H). | | | |

[0300]

[0300]

[表 170]

[Table 170]

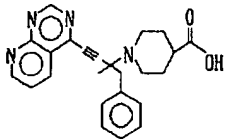
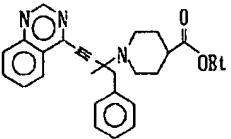
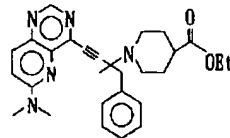
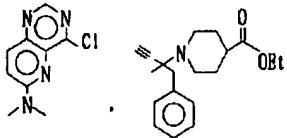
| 実施例 8 3 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|-------|-------|---|-------|----------------------------------|
| | | | B P1b P3 (EtOH) | 94 | 白色粉末結晶 mp 152-153°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3437, 2965, 2812, 2209, 1730, 1613, 1499, 1229, 1196, 1040, 860, 754. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.50(t, J=6.9Hz, 3H), 1.53(t, J=7.1Hz), 1.75-1.94(m, 2H), 1.98-2.10(m, 2H), 2.44(m, 1H), 2.63(m, 2H), 3.06-3.20(m, 2H), 3.34(2d, J=14.8Hz, 2H), 3.50(2d, J=14.8Hz, 2H), 3.77(q, J=6.9Hz, 2H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 4.24(d, J=7.0Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 7.10-7.35(m, 5H), 9.02(s, 1H). | | | | | |
| 実施例 8 4 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | D (EtOH-THF) | 57 | 淡黄色粉末結晶 mp 279-281°C (dec) |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3424, 2948, 2816, 2214, 1914, 1715, 1612, 1570, 1543, 1499, 1456, 1397, 1235, 1040, 937, 745, 664. | | |
| ¹ H NMR(pyr-d ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.32(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50(t, J=6.9Hz, 3H), 2.00-2.40(m, 4H), 2.50-2.85(m, 3H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.29(2d, J=15.0Hz, 2H), 3.53(2d, J=15.0Hz, 2H), 3.95(q, J=6.9Hz, 2H), 4.10(q, J=7.0Hz, 2H), 7.05-7.40(m, 6H), 9.40(s, 1H). | | | | | |

【0301】

【表 171】

【0301】

【Table 171】

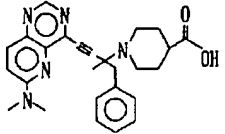
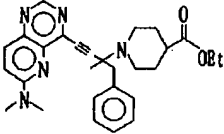
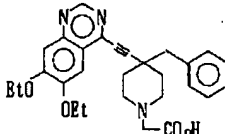
| 実施例 8 5 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|---|-------|-----------|
| |  |  | D P3 (3,3'-di- Et ₂ O) | 34 | mp 179°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3426, 2930, 2803, 2691, 2517, 2361, 2342, 2214, 1910, 1717, 1601, 1572, 1541, 1456, 1372, 1337, 1219, 1188, 955, 795, 702. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.51(s, 3H), 1.87-1.98(m, 2H), 2.06-2.15(m, 2H), 2.51-2.65(m, 3H), 3.03(d, J=13.2Hz, 1H), 3.27-3.34(m, 1H), 3.32(d, J=13.2Hz, 1H), 3.43-3.49(m, 1H), 7.29-7.37(m, 5H), 7.56(dd, J=8.3, 4.2Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 9.29(dd, J=4.2, 1.8Hz, 1H), 9.53(s, 1H) | | | | | |
| 実施例 8 6 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B P1d | 58 | 油状物質 |
| スペクトルデータ | | | IR(neat) ν cm ⁻¹ : 2932, 2814, 2361, 2340, 2216, 1730, 1613, 1532, 1402, 1385, 1262, 1202, 1179, 1121, 1046, 976, 835, 750, 700. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.24(t, J=7.2Hz, 3H), 1.40(s, 3H), 1.70-1.90(m, 2H), 1.95-2.04(m, 2H), 2.28-2.38(m, 1H), 2.45-2.66(m, 2H), 3.11(d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.29(m, 8H), 3.43-3.50(m, 1H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 7.21-7.29(m, 3H), 7.29(d, J=9.3Hz, 1H), 7.39-7.42(m, 2H), 7.99(d, J=9.3Hz, 1H), 8.97(s, 1H). | | | | | |

【0302】

【0302】

【表 172】

【Table 172】

| 実施例 8 7 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|--|-------|--|
| |  |  | D P3 (<i>tert</i> -Bu Bt ₂ O) | 48 | mp > 201°C |
| スペクトルデータ | | | IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3424, 3029, 2932, 2818, 2513, 2363, 2214, 1942, 1699, 1613, 1557, 1534, 1418, 1402, 1385, 1333, 1262, 1202, 1128, 982, 937, 837, 748, 702, 656, 552, 529 | | |
| ¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ ppm: 1.79 (s, 3H), 1.79-1.86 (m, 2H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.04 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 6H), 3.37 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.47-3.54 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.56 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H) | | | MS m/z 444 (M+H) ⁺ | | |
| 実施例 8 8 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  | | | 20 | 灰色粉末固体 mp 167-168°C (dec) (BtOH) |
| スペクトルデータ | | | IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3407, 2986, 2937, 2361, 2342, 2220, 1636, 1615, 1501, 1233, 1034, 704, 654 | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.46 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.05 (br d, J=14.0 Hz, 2H), 2.40 (br t, J=12.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.15 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.90 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 6H), 9.06 (s, 1H) | | | | | |

[0303]

[表 173]

[0303]

[Table 173]

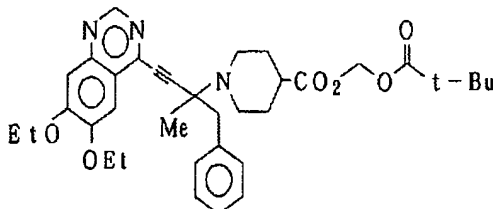
| 実施例 89 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|-------|-------|----------|-------|------------------------|
| | | | B P1b | 45 | 茶褐色粘稠性 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.73 (m, 4H), 3.02 (m, 5H), 3.23 (s, 2H), 3.29 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.19 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.10-7.45 (m, 7H), 9.07 (s, 1H). | | | | | |
| 実施例 90 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | D | 82 | 黄色粉末固体 mp 110-114°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 300MHz) δ ppm: 1.35 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.03 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.22 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.28 (q, J=6.9Hz, 2H), 7.20-7.50 (m, 7H), 9.02 (s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3409, 2984, 2216, 1615, 1499, 1366, 1231, 1042, 704. | | | | | |

【0304】

実施例 91

【0305】

【化 69】



【0306】

実施例 8 で製造したカルボン酸 (389mg, 0.8mmol)、ClCH₂OCO-t-Bu (138 μl, 0.96mmol) および DBV (132 μl, 0.96mmol) のトルエン溶液 (10ml) を 80 deg C で 2 時間撹拌した。

反応液に水 (40ml)、EtOAc (40ml) を加え有機層を分離した。

抽出液を洗浄 (飽和 NaHCO₃ 水溶液、10% クエン酸水溶液、水)、乾燥 (Na₂ SO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

【0304】

Working Example 91

【0305】

【Chemical Formula 69】

【0306】

carboxylic acid which is produced with Working Example 8 (389 mg, 0.8mmol), ClCH₂OCO-t-Bu (138 μl, 0.96mmol) and the toluene solution (10 ml) of DBV (132 μl, 0.96mmol) 2 hours was agitated with 80 deg C.

organic layer was separated into reaction mixture water (40 ml), including the EtOAc (40 ml).

Washing (saturated NaHCO₃ aqueous solution, 10% citric acid aqueous solution, water), drying (Na₂ SO₄), it concentrated extracted liquid,

ン:EtOAc=4:1→2:3)で精製し、エステル体をアモルファスとして得た(405mg、84%)。

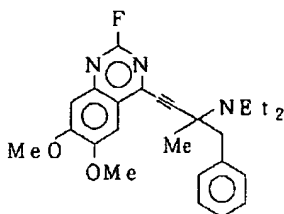
【0307】

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.21(s, 9H), 1.45(s, 3H), 1.49(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.73-1.94(m, 2H), 1.95-2.12(m, 2H), 2.37-2.62(m, 3H), 3.04(d, J=13.3Hz, 1H), 3.27(d, J=13.3Hz, 1H), 3.22-3.32(m, 1H), 3.44(m, 1H), 4.03(br q, J=7.0Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 7.16-7.30(m, 5H), 7.30-7.40(m, 2H), 9.07(s, 1H).

実施例 92

【0308】

【化 70】



【0309】

実施例 39 で製造した 2-アミノ体(200mg、0.48mmol)に 42% HBF₄ 水溶液(4ml)およびごく少量の EtOH を加え、20 deg C に冷却し、5.1M の NaNO₂ 水溶液(150 μl、0.75mmol)を加えた。

ゆっくりと昇温し、反応液が +20 deg C になる間に数回にわたって 5.1M の NaNO₂ 水溶液(1.55ml)、7.8M の NaNO₂ 水溶液(0.5ml)を加えた。

HBF₄ 水溶液(2ml)を加え室温で 30 分間攪拌後、0 deg C で 6N NaOH 水溶液と 10% Na₂CO₃ 水溶液を液性が中性になるまで加えた。

生成物を EtOAc(30ml × 1, 20ml × 1)で抽出し、抽出液を洗浄(飽和 NaHCO₃ 水溶液)、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=1:0→1/1, クロロホルム:メタノール=1:0→30:1)で精製し、2-フッ素体(21mg、10%)を得た。

refined residue with silica gel column chromatography (hexane :EtOAc=4 : 1 *2:3), it acquired ester (405 mg , 84%) as amorphous .

【0307】

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm : 1.21 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0Hz , 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz , 3H), 1.73 - 1.94 (m, 2H), 1.95- 2.12 (m, 2H), 2.37 - 2.62 (m, 3H), 3.04 (d, J=13.3Hz , 1H), 3.27 (d, J=13.3Hz , 1H), 3.22 - 3.32 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.03 (br q, J=7.0Hz , 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz , 1H), 5.77 (s, 2H), 7.16 - 7.30 (m, 5H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

Working Example 92

【0308】

【Chemical Formula 70】

【0309】

2-amino compound where it produces with Working Example 39 in (200 mg , 0.48mmol) - it cooled in 20 deg C 42% HBF₄ aqueous solution (4 ml) and it is EtOH of trace quantity including, added NaNO₂ aqueous solution (150 μl , 0.75mmol) of 5.1 M.

Slowly while temperature rise it does, reaction mixture becomes + 20 deg C, being able to boil in several times , NaNO₂ aqueous solution of 5.1 M (1.55 ml), it added NaNO₂ aqueous solution (0.5 ml) of 7.8 M.

HBF₄ aqueous solution (2 ml) it added and with room temperature 30 min agitation later, until liquid becomes neutral , it added 6 N NaOH aqueous solution and 10% Na₂CO₃ aqueous solution with 0 deg C.

product was extracted with EtOAc (30 ml X 1, 20ml X 1), extracted liquid was concentrated washing (saturated NaHCO₃ aqueous solution), drying (Na₂SO₄).

residue was refined with silica gel column chromatography (hexane :EtOAc=1:0*1/1, chloroform :methanol =1:0*30:1), 2-fluorine body (21 mg , 10%) was acquired.

得た。

[0310]

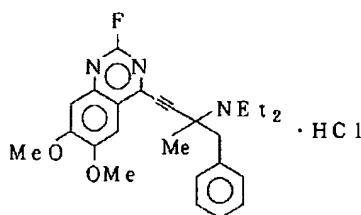
¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.20(t, J=7.1Hz, 6H), 1.48(s, 3H),
2.86-3.05(m, 5H), 3.31(d, J=13.2Hz, 1H),
3.84(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.17-7.30(m, 5H),
7.32-7.40(m, 2H).

¹⁹F NMR(CDCl₃, 280MHz) δ ppm: -49.3

実施例 93

[0311]

[化 71]



[0312]

実施例 92 で製造した 2-フッ素体を用い実施例 2
と同様な操作を行ない目的とする塩酸塩を白色
粉末結晶として得た(収率 74%)。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.67(t, J=7.7Hz, 3H), 1.69(t, J=8.2Hz, 3H),
1.96(s, 3H), 3.25-3.55(m, 2H), 3.55-3.80(m, 4H),
3.86(s, 3H), 4.06(s, 3H), 7.10-7.34(m, 5H),
7.37-7.50(m, 2H), 12.90(s, 1H).

¹⁹F NMR(CDCl₃, 280MHz) δ ppm: -49.4

IR(KBR)

cm⁻¹: 3430, 2980, 2940, 2450, 2238, 1618, 1580, 1549, 1306, 1242, 1015, 1001, 843, 770, 708.

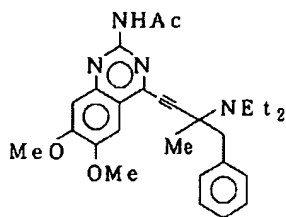
ν IR (KBR); nu cm

¹: 3430, 2980,
2940, 2450, 2238, 1618,
1580, 1549, 1306, 1242,
1015, 1001, 843, 770, 708.

| | | | | | | | |
|-------------------|---|--------------|--|--|--|--|--|
| m. p. | | 182 - 187 °C | | | | | |
| M.P. | | 182 - 187 * | | | | | |
| 実施例 9 | 4 | | | | | | |
| Working Example 9 | 4 | | | | | | |

【0313】

【化 72】



【0314】

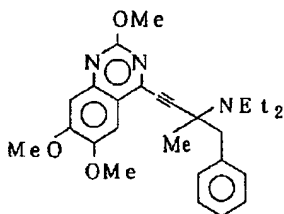
実施例 39 で製造した 2-アミノ体(60mg、0.14mmol)のピリジン(0.5ml)-無水酢酸(0.5ml)溶液を一晩放置した後 80 deg C で 1 時間加熱撹拌した。

反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサン:EtOAc=4:1→0:1)で精製し、目的とする 2-アセチルアミノ体(24mg、36%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.1Hz, 3H), 1.46(s, 3H), 2.56(br s, 3H), 2.85-3.05(m, 5H), 3.30(d, J=13.2Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 4.04(s, 3H), 7.12-7.30(m, 5H), 7.30-7.48(m, 2H), 8.14(br s, 1H). 実施例 95

【0315】

【化 73】



【0316】

実施例 25 で製造した 2-クロロ体(156mg、0.36mmol)のメタノール溶液(4ml)を氷浴上撹拌し、28%NaOMe メタノール溶液(0.5ml)を加えた。

80 deg C で 30 分間加熱撹拌した後、濃縮し、水と CH₂Cl₂ を加え有機層を分離した。

有機層を乾燥(Na₂SO₄)、濃縮し、目的とする 2-メトキシ体(160mg、定量的)を得た。

【0313】

【Chemical Formula 72】

【0314】

2-amino compound where it produces with Working Example 39 pyridine of (60 mg, 0.14 mmol) (0.5 ml)-acetic anhydride overnight after leaving, (0.5 ml) solution 1 hour heat and stir was done with 80 deg C.

reaction mixture was concentrated, residue was refined with silica gel column chromatograph (hexane:EtOAc=4:1→0:1), 2-acetylaminophenyl where it makes objective body (24 mg, 36%) was acquired.

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); δ ppm: 1.20 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.56 (br s, 3H), 2.85 - 3.05 (m, 5H), 3.30 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.12 - 7.30 (m, 5H), 7.30 - 7.48 (m, 2H), 8.14 (br s, 1H). Working Example 95

【0315】

【Chemical Formula 73】

【0316】

2-chloro where it produces with Working Example 25 methanol solution (4 ml) of body (156 mg, 0.36 mmol) on ice bath was agitated, 28% NaOMe methanol solution (0.5 ml) was added.

30 min heat and stir after doing, it concentrated with 80 deg C, it separated the organic layer including water and CH₂Cl₂.

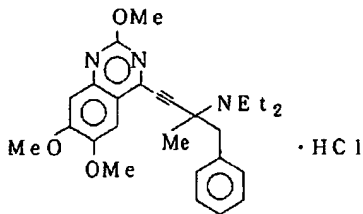
organic layer was concentrated drying (Na₂SO₄), 2-methoxy compound where it makes the objective (160 mg, quantitative) was acquired.

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.19(t, J=7.1Hz, 3H), 1.45(s, 3H),
2.85-3.10(m, 5H), 3.31(d, J=13.2Hz, 1H),
3.81(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.09(s, 3H), 7.12(s, 1H),
7.17-7.30(m, 4H), 7.35-7.42(m, 2H).

実施例 96

【0317】

【化 74】



【0318】

実施例 95 で製造した 2-メキシシ体を用い実施例 2 と同様な操作を行ない目的とする塩酸塩を白色粉末結晶として得た(収率 78%)。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.64(t, J=7.5Hz, 3H), 1.71(t, J=7.4Hz, 3H),
1.95(s, 3H), 3.33-3.90(m, 4H),
3.59(d, J=12.4Hz, 1H), 3.76(s, 3H),
3.90(d, J=12.4Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 4.10(s, 3H),
6.97(br s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.25-7.35(m, 3H),
7.42-7.50(m, 2H), 12.65(br s, 1H).

IR(KBr)

cm⁻¹: 3426, 2990, 2946, 2361, 1620, 1555, 1501, 1474, 1426, 1410, 1310, 1061, 1001, 860, 791, 708.

ν

IR (KBr); nu cm

⁻¹: 3426,
2990, 2946, 2361,
1620, 1555, 1501,
1474, 1426, 1410,
1310, 1061, 1001, 860,
791, 708.

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm: 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.85 - 3.10 (m,
5H), 3.31 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (s, 3H),
4.09 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.17 - 7.30 (m, 4H), 7.35 - 7.42
(m, 2H).

Working Example 96

【0317】

【Chemical Formula 74】

【0318】

It did operation of being similar to Working Example 2 and making use of 2-methoxy compound where it produces with Working Example 95 it acquired acetate which is made objective (yield 78%) as white powder crystal.

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm: 1.64 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.71 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.95 (s,
3H), 3.33 - 3.90 (m, 4H), 3.59 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.76 (s,
3H), 3.90 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.10 (s, 3H),
6.97 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.42 - 7.50
(m, 2H), 12.65 (br s, 1H).

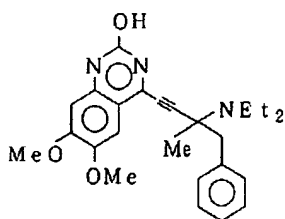
| m. p. | | 17 | 2 - 17 | 5°C |
|-------------------|---|----|--------|-----|
| M.P. | | 17 | 2 - 17 | 5 * |
| 実施例9 | 7 | | | |
| Working Example 9 | 7 | | | |

【0319】

【0319】

【化 75】

【Chemical Formula 75】



【0320】

実施例 25 で製造した 2-クロロ体(360mg、0.82mmol)のベンゼン溶液(4ml)に $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (30mg)と 50%NaOH 水溶液(3ml)を加え、48 時間還流した。

濃塩酸を加え中和した後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え生成物を EtOAc (20ml \times 2) で抽出した。

抽出液を濃縮し、残渣に MeOH(15ml)を加え生成する沈殿物を濾取し、目的物である 2-ヒドロキシ(2-オキソ)体(130mg、38%)を白色粉結晶として得た。

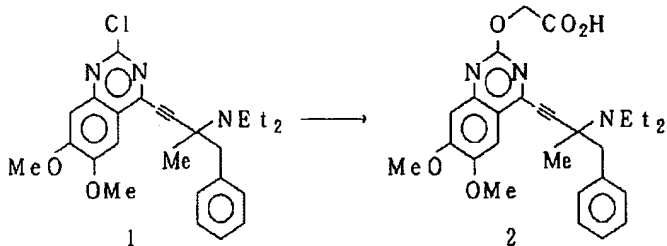
【0321】

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.19(br peak, 6H), 1.43(s, 3H), 2.40-3.20(br peak, 4H), 3.09(d, J=13.5Hz, 1H), 3.58(d, J=13.5Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 4.10(s, 3H), 5.66(s, 1H), 6.72-6.85(m, 2H), 7.05-7.20(m, 3H), 7.58(s, 1H), 7.64(s, 1H).

実施例 98 化合物 2 の製造

【0322】

【化 76】



【0323】

グリコール酸エチル(210mg、2.0mmol)の DMF 溶液(2ml)に室温で 60%NaH(10mg、0.25mmol)と 2-クロロ体 1(130mg、0.30mmol)を加え 80 deg C に加熱攪拌した。

1 時間後、さらにグリコール酸エチル

[0320]

2-chloro where it produces with Working Example 2 5 48
hour reflux it made the benzene solution (4 ml) of body (360
mg , 0.82mmol) n- Bu₄N⁺
Br⁻ (30 mg) with including 50%
NaOHaqueous solution (3 ml) .

product was extracted with EtOAc (20 ml X 2) after neutralizing including concentrated hydrochloric acid , including saturated NaHCO₃ aqueous solution .

It concentrated extracted liquid, it filtered precipitate which is formed including MeOH (15 ml) in residue, 2-hydroxy where it is a object compound it acquired (2-oxo) body (130 mg, 38%) as white decimeter crystal.

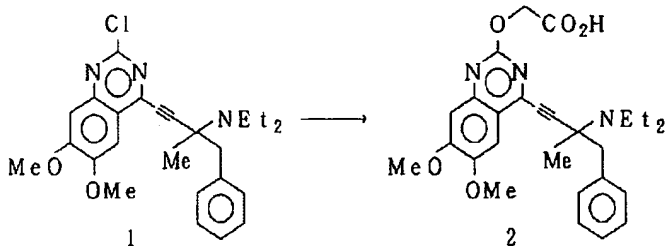
[0321]

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz);de ppm : 1.19 (br peak, 6H), 1.43 (s, 3H), 2.40 - 3.20 (br peak, 4H), 3.09 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.58 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 6.72 - 6.85 (m, 2H), 7.05 - 7.20 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.64(s, 1H).

Production of Working Example 98 compound 2

[0322]

[Chemical Formula 76]



[0323]

In DMF solution (2 ml) of ethyl glycolate (210 mg, 2.0mmol) with room temperature heat and stir it did in 80 deg C 60% NaH (10 mg, 0.25mmol) with 2 -chloro including body 1 (130 mg, 0.30 mmol).

10 min it agitated with room temperature 1 hour later,

620mg(5.96mmol)、60%NaH(240mg、6.0mmol)および2-クロロ体1(100mg、0.23mmol)を加え室温で10分間撹拌した。

反応液に水とEtOAcを加え、水層を濃縮し、2N NaOH水溶液(5ml)を加えた。

室温で2時間撹拌後、水層をEt₂O(10ml)で洗浄し10%クエン酸水溶液(20ml)を加え中和した。

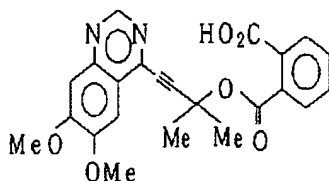
生成物をEtOAc(20ml×2)で抽出し、乾燥(Na₂SO₄)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的とする2-(カルボキシメチル)オキシ体2(46mg、16%)を得た。

2: ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.27(t, J=7.1Hz, 3H), 1.55(s, 3H), 3.00-3.25(m, 5H), 3.30(d, J=15.4Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 3.89(s, 3H), 5.00(s, 2H), 6.90(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.10-7.40(m, 5H), 12.55(br s, 1H).

実施例 99

[0324]

[化 77]



[0325]

実施例 11 で製造したアルコール体(400mg、1.47mmol)のCH₂Cl₂溶液(6ml)に室温で無水フタル酸(327mg、2.2mmol)、トリエチルアミン(0.30ml、2.2mmol)およびDMAP(44mg、0.36mmol)を加え12時間撹拌した後、3日間放置した。

飽和NaHCO₃水溶液(10ml)とEtOAc(30ml)を加え、よく撹拌した。

混合物を濾過して得られる沈殿物と有機層を希塩酸で洗浄した際生じる沈殿物を合わせて水で洗浄すると目的とするハーフエステル体(336mg、54%)が白色粉末固体として得られた。

[0326]

¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.91(s, 6H),

furthermore the ethyl glycolate 620mg (5.96 mmol), 60% NaH (240 mg, 6.0mmol) and 2-chloro including body 1 (100 mg, 0.23mmol).

water layer was concentrated in reaction mixture including water and the EtOAc, 2 N NaOH aqueous solution (5 ml) were added.

With room temperature 2 hours agitation later, you washed water layer with the Et₂O (10 ml) and you neutralized including 10% citric acid aqueous solution (20 ml).

It extracted product with EtOAc (20 ml X 2), drying (Na₂SO₄) concentrated, refined residue with silica gel column chromatography and 2 it makes objective - itacquired (carboxymethyl) oxy body 2 (46 mg, 16%).

2: ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.00 - 3.25 (m, 5H), 3.30 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.10 - 7.40 (m, 5H), 12.55 (br s, 1H).

Working Example 99

[0324]

[Chemical Formula 77]

[0325]

In CH₂Cl₂ solution (6 ml) of alcohol (400 mg, 1.47mmol) which is produced with Working Example 11 after 12 hours agitating phthalic anhydride (327 mg, 2.2mmol), triethylamine (0.30 ml, 2.2mmol) and including DMAP (44 mg, 0.36mmol), 3-day period it left with room temperature.

saturated NaHCO₃ aqueous solution (10 ml) with including EtOAc (30 ml), it agitated well.

Filtering mixture, occasion where you washed precipitate and the organic layer which are acquired with dilute hydrochloric acid when you wash precipitate which it occurs together with water half ester (336 mg, 54%) which it makes the objective it acquired as white powder solid.

[0326]

¹H nmr (DMSO -d₆, 300MHz); de

3.86(s,3H), 4.00(s,3H), 7.38(s,1H), 7.62(s,1H),
7.63-7.80(m,4H), 9.05(s,1H), 13.35(br s,1H).

ppm :1.91 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.38 (s, 1H),
7.62 (s, 1H), 7.63 - 7.80(m, 4H), 9.05 (s, 1H), 13.35 (br s,
1H).

IR(KBr)

cm⁻¹:3434,2986,2940,2477,2234,1912,1730,1505,1430,1368,1240,1119,1073,993,918,885,801,745.

ν

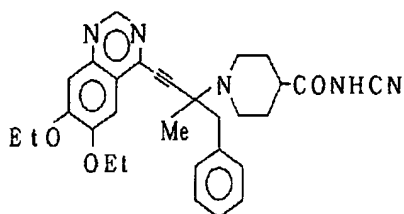
IR (KBr);nu cm

⁻¹:3434,
2986, 2940, 2477,
2234, 1912, 1730,
1505, 1430, 1368,
1240, 1119, 1073,
993, 918, 885, 801,
745.

| | | | |
|---------------------|--|--|--|
| m. p. 162-165°C | | | |
| M.P. 162 - 165 * | | | |
| 実施例100 | | | |
| Working Example 100 | | | |

【0327】

【0327】



【化 78】

【Chemical Formula 78】

【0328】

実施例 8 で製造したカルボン酸(439mg、0.90mmol)および Et₃N(0.19ml、1.37mmol)の THF 溶液 (15ml) を -5 deg C に冷却し i-BuOCOCl(0.126ml、0.99mmol)を滴下し、0 deg C で 5 分間攪拌した後、シアナミド(63mg、1.50mmol)を加えた。

反応混合物を-5~0 deg C で 30 分間攪拌し室温まで徐々に昇温した後水を加え反応を停止した。

生成物を EtOAc(20ml × 2)で抽出し、乾燥(Na₂SO₄)濃縮した。

残渣に EtOAc を加えて生じる固体を EtOAc で懸洗、濾取し目的とするアミド体(98mg、21%)を白色粉末結晶として得た。

【0329】

【0328】

carboxylic acid which is produced with Working Example 8 (439 mg, 0.90mmol) and THF solution (15 ml) of the Et₃N (0.19 ml, 1.37mmol) - was cooled in 5 deg C and i-BuOCOCl (0.126 ml, 0.99mmol) was dripped, 5 min after agitating, cyanamide (63 mg, 1.50mmol) was added with 0 deg C.

reaction mixture - 30 min was agitated with 5 - 0 deg C and reaction was stopped after temperature rise doing gradually, including water to the room temperature.

It extracted product with EtOAc (20 ml X 2), drying (Na₂SO₄) concentrated.

In residue Kake washing, it filtered solid which it occurs including EtOAc with EtOAc and it acquired amide (98 mg, 21%) which is made objective as white powder crystal.

【0329】

¹H NMR(CDCl₃ +D₂ O,300MHz) δ
ppm:1.46(t,J=6.9Hz,3H), 1.56(t,J=7.0Hz,3H),
1.65(s,3H), 2.00-2.30(m,4H), 2.63(m,1H),
2.78-3.10(m,2H), 3.20(d,J=13.1Hz,1H),
3.44(d,J=13.1Hz,1H), 3.58-3.82(m,2H),
3.93(q,J=7.0Hz,2H), 4.27(q,J=6.9Hz,2H),
7.04(s,1H), 7.20-7.50(m,7H), 9.05(s,1H).

IR(KBr)

cm⁻¹:3395,2984,2938,2654,2513,2249,2166,1725,1613,1543,1499,1460,1397,1366,1231,1032,706.

¹H nmr (CDCl₃ +D₂ O, 300MHz);δ ppm :1.46 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz , 3H), 1.65 (s, 3H), 2.00 - 2.30 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.78- 3.10 (m, 2H), 3.20 (d, J=13.1Hz , 1H), 3.44 (d, J=13.1Hz , 1H), 3.58 - 3.82 (m, 2H), 3.93 (q, J=7.0Hz , 2H), 4.27 (q, J=6.9Hz , 2H), 7.04(s, 1H), 7.20 - 7.50 (m, 7H), 9.05 (s, 1H).

ν

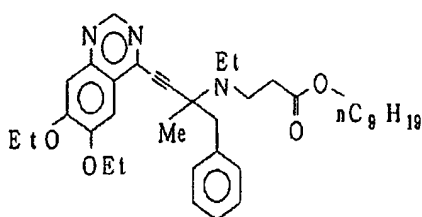
IR (KBr);nu cm

⁻¹:3395,
2984, 2938, 2654,
2513, 2249, 2166,
1725, 1613, 1543,
1499, 1460, 1397,
1366, 1231, 1032,
706.

| | | |
|---------------------|---------|-----|
| m. p. 1 | 41 - 14 | 5°C |
| M.P. 1 | 41 - 14 | 5 * |
| 実施例 101 | | |
| Working Example 101 | | |

[0330]

[0330]



【化 79】

[Chemical Formula 79]

[0331]

実施例 60 で製造したカルボン酸(100mg、0.21mmol)のクロロホルム溶液(5ml)を-10 deg C に冷却し、i-BuOCOCl(27 μl、0.21mmol)と Et₃N(30 μl、0.21mmol)を加え、15 分間撹拌した。

ノニルアルコール(50 μl、0.28mmol)を加え、室温まで 30 分かけて昇温し反応液を CH₂ Cl₂ で希釈した。

有機層を洗浄(NaHCO₃ 飽和水溶液、クエン酸水溶液、飽和食塩水)、乾燥(MgSO₄)、濃縮した。

[0331]

- It cooled chloroform solution (5 ml) of carboxylic acid (100 mg , 0.21mmol) which is produced with the Working Example 60 in 10 deg C, 15 min it agitated i- BuOCOCl (27;μl , 0.21mmol) with including Et₃N (30;μl , 0.21mmol).

Including nonyl alcohol (50;μl , 0.28mmol), 30 minutes spending to room temperature , temperature rise it did and diluted reaction mixture with CH₂Cl₂.

organic layer was concentrated washing (NaHCO₃ saturated aqueous solution , citric acid aqueous solution , saturated saline), drying (MgSO₄).

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=15:1→3:1)で精製し目的とするエステル体(45mg、36%)を黄茶油状物質として得た。

【0332】

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm:0.90(t, J=6.5Hz, 3H), 1.20-1.70(m, 26H),
2.60(t, J=6.8Hz, 2H), 2.90(m, 4H), 3.20(m, 2H),
4.10(m, 4H), 4.30(q, J=8.6Hz, 2H), 7.23(m, 5H),
7.38(s, 1H), 7.4(s, 1H), 9.05(s, 1H).

IR(film)

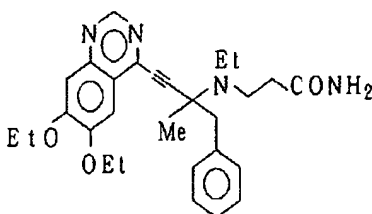
cm⁻¹:2928, 2214, 1732, 1613, 1568, 1535, 1497, 1364, 1308, 1229, 1046, 934, 855, 702.

Rf=0.6 {ヘキサン:EtOAc=1:1, Silicagel 60F₂₅₄ (MERCK)}.

実施例 102

【0333】

【化 80】



【0334】

実施例 60 で製造したカルボン酸(150mg、0.32mmol)のジクロロメタン溶液(5ml)に N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(74mg、0.35mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド(40mg、0.34mmol)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌してから生じた沈殿物を濾別し、濾液を濃縮した。

残渣を EtOH(7ml)およびジクロロメタン(7ml)で希釈し 28%NH₄OH 水溶液を加え室温で 1 時間攪拌した。

溶媒を留去したのち残渣を CH₂Cl₂(100ml)に溶解し洗浄(飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和食塩水)、乾燥(MgSO₄)、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH=50:1)で精製しアミド体(127mg、

It refined residue with silica gel column chromatography (hexane:EtOAc=15:1→3:1) and it acquired ester (45 mg, 36%) which is made objective as yellow tea oil.

[0332]

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm:0.90 (t, J=6.5Hz, 3H), 1.20 - 1.70 (m, 26H), 2.60 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 4.10 (m, 4H), 4.30 (q, J=8.6Hz, 2H), 7.23 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

ν

IR (film); nu cm

⁻¹:2928, 2214,
1732, 1613, 1568, 1535, 1497,
1364, 1308, 1229, 1046, 934,
855, 702.

Rf=0.6 {hexane:EtOAc=1:1, Silicagel 60F₂₅₄ (MERCK)}.

Working Example 102

[0333]

[Chemical Formula 80]

[0334]

N, N'-dicyclohexyl carbodiimide (74 mg, 0.35mmol), N-hydroxy succinimide (40 mg, 0.34mmol) was added to dichloromethane solution (5 ml) of carboxylic acid (150 mg, 0.32mmol) which is produced with Working Example 60.

After 1 hour agitating mixture with room temperature, it filtered the precipitate which it occurs, concentrated filtrate.

EtOH (7 ml) and it diluted residue with dichloromethane (7 ml) and 1 hour it agitated with room temperature including 28% NH₄OH aqueous solution.

After removing solvent, it melted residue in CH₂Cl₂ (100 ml) and washing (saturated NaHCO₃ aqueous solution, saturated saline), drying (MgSO₄), concentrated.

It refined residue with silica gel column chromatography (CHCl₃:MeOH=50:1) and it acquired amide

81%)を赤茶色フォーム状物質として得た。

【0335】

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.24(t, J=7.0Hz, 3H), 1.47(t, J=7.0Hz, 3H),
1.53-1.58(m, 6H), 2.58(m, 2H), 2.98(m, 3H),
3.27(m, 3H), 3.96(q, J=7.0Hz, 2H),
4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 5.30(br s, 2H),
7.10-7.45(m, 7H), 9.00(s, 1H).

IR(KBr)

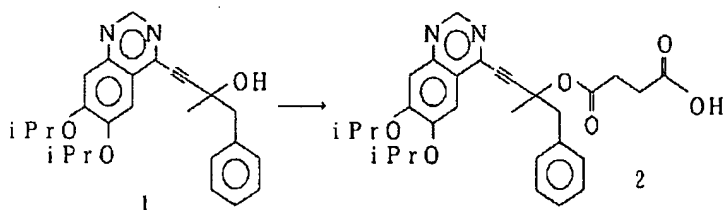
cm⁻¹: 3347, 3187, 2982, 2934, 2213, 1672, 1612, 1474, 1366, 1308, 1231, 1202, 1109, 1044, 934, 853, 702.

Rf=0.5 {CHCl₃:MeOH=15:1, Silicagel 60F₂₅₄ (MERCK)}

実施例 103

【0336】

【化 81】



【0337】

実施例 61 で製造したアルコール体 1(35mg、0.086mmol)のジクロロメタン(2ml)溶液に室温下で無水コハク酸(34mg、0.344mmol)ジメチルアミノピリジン(52mg、0.043mmol)、トリエチルアミン(35mg、0.344mmol)を加えて攪拌した。

8 日後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 Hex→クロロホルム~メタノール系)と懸洗(溶媒、Et₂O)で精製して目的物 2(17mg、39%)を得た。

目的物 2

【0338】

m.p.: 175 deg C

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.43~1.47(m, 2H), 1.79(s, 3H), 2.69(s, 4H),
3.42(s, 2H), 4.68-4.75(m, 1H), 4.83-4.91(m, 1H),
7.22-7.35(m, 6H), 7.46(s, 1H), 8.79(s, 1H).

(127 mg, 81%) as reddish brown foam substance.

【0335】

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm: 1.24 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.47 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.53 -
1.58 (m, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.98 (m, 3H), 3.27 (m, 3H),
3.96 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 5.30 (br s,
2H), 7.10 - 7.45 (m, 7H), 9.00 (s, 1H).

ν

IR (KBr); nu cm

⁻¹: 3347,
3187, 2982, 2934,
2213, 1672, 1612,
1474, 1366, 1308,
1231, 1202, 1109,
1044, 934, 853, 702.

Rf=0.5 {CHCl₃:MeOH=15:1, Silicagel 60F₂₅₄ (MERCK)}

Working Example 103

【0336】

【Chemical Formula 81】

【0337】

In dichloromethane (2 ml) solution of alcohol 1 (35 mg, 0.086mmol) which is produced with Working Example 61 it agitated under room temperature succinic anhydride (34 mg, 0.344mmol) dimethylamino pyridine (52 mg, 0.043mmol), including triethylamine (35 mg, 0.344mmol).

8 days later, silica gel column chromatography (developing solvent Hex*chloroform ~methanol system) with refining reaction solution with Kakewashing (solvent, Et₂O), it acquired object compound 2 (17 mg, 39%).

object compound 2

【0338】

m.p.: 175 deg C

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm: 1.43~1.47 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.69 (s, 4H), 3.42 (s, 2H), 4.68 - 4.75 (m, 1H), 4.83- 4.91 (m, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 6H), 7.46 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

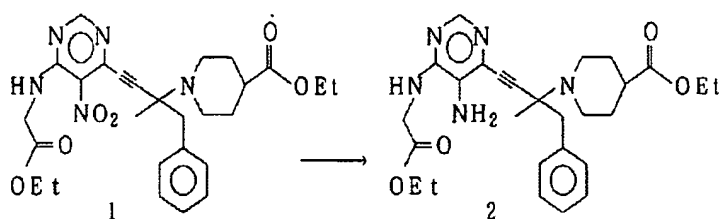
IR(KBr)

cm⁻¹: 3426, 2980, 2936, 2728, 2523, 2363, 2234, 1890, 1740, 1609, 1574, 1497, 1437, 1370, 1314, 1236, 1155, 1109, 1082, 1061, 955, 928, 835, 743, 710

実施例 104

【0339】

【化 82】



【0340】

実施例 66 で製造したニトロピリミジン体 1(457mg、0.87mmol)のエタノール(10ml)溶液に亜鉛粉末(561mg)と H₂O(2ml)を加え還流した。

5 時間後、濾過した後、母液に H₂O(50ml)を加え、EtOAc(200ml)で抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex-EtOAc 系)で精製し目的物 2(100mg、23%)を得た。

2

【0341】

油状物質

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.31(t, J=7.2Hz, 3H), 1.38(s, 3H), 1.75-1.83(m, 2H), 2.00-2.04(m, 2H), 2.34-2.50(m, 3H), 2.94(d, J=13.5Hz, 1H), 3.17-3.22(m, 1H), 3.19(d, J=13.5Hz, 1H), 3.35-3.38(m, 1H), 3.44(s, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 4.26(q, J=7.2Hz, 2H), 4.23(s, 2H), 5.20(m, 1H), 7.24-7.36(m, 5H), 8.21(s, 1H).

Working Example 104

【0339】

【Chemical Formula 82】

【0340】

reflux it did in ethanol (10 ml) solution of nitro pyrimidine body 1 (457 mg, 0.87mmol) which is produced with Working Example 66 zinc powder (561 mg) with including H₂O (2 ml).

5 hours later and after filtering, in mother liquor it extracted with the EtOAc (200 ml) including H₂O (50 ml), washed with saturated saline, drying (Na₂SO₄), after concentrating it refined residue which is acquired with the silica gel column chromatography (Hex-EtOAc system) and acquired object compound 2 (100 mg, 23%).

2

【0341】

oil

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm: 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.75 - 1.83 (m, 2H), 2.00 - 2.04 (m, 2H), 2.34 - 2.50 (m, 3H), 2.94 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.19 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.17 - 3.22 (m, 1H), 3.35 - 3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 5H), 8.21 (s, 1H).

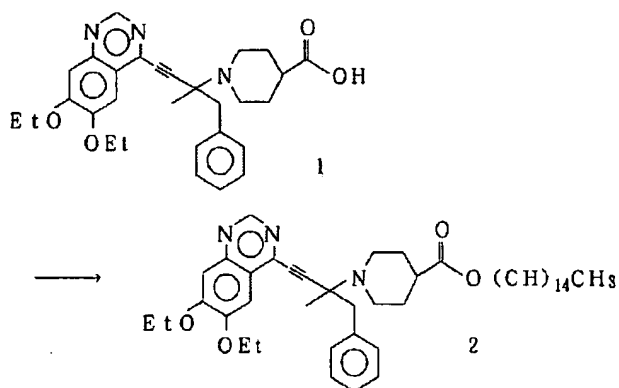
IR(neat) ν
 cm^{-1} : 3349, 3243, 2982, 2936, 2812, 2367, 2211, 1730, 1589, 1468, 1263, 1188, 1125, 1046, 752, 702.

IR (neat); ν cm⁻¹: 3349, 3243, 2982, 2936, 2812, 2367, 2211, 1730, 1589, 1468, 1263, 1188, 1125, 1046, 752, 702.

実施例 105

【0342】

【化 83】



Working Example 105

【0342】

【Chemical Formula 83】

【0343】

実施例 8 で製造したイソニペコチン酸体 1(250mg、0.5mmol)の DMF(4ml)溶液中に 1-ペンタデカノール(171mg、0.75mmol)の DMF(2ml)溶液を加え室温で撹拌した中にトリエチルアミン(152mg、1.5mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(101mg、0.75mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(129mg、0.625mmol)を氷浴下に加え、60 deg C で撹拌した。

3 時間後、減圧濃縮して NaHCO_3 飽和水溶液を加え、EtOAc で抽出した後、飽和食塩水で洗浄、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮して残渣(0.63g)を得た。

これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 Hex-EtOAc 系)、懸洗(溶媒、 Et_2O)で精製して目的物の長鎖エステル体 2(135mg、39%)を得た。

【0344】

【0343】

In DMF (4 ml) solution of isonipecotic acid body 1 (250 mg , 0.5mmol) which is produced with Working Example 8 while agitating with room temperature 1 -penta decanol including DMF (2 ml) solution of (171 mg , 0.75mmol) , triethylamine (152 mg , 1.5mmol) , 1 -hydroxybenzotriazole (101 mg , 0.75mmol) , it added N,N'-dicyclohexyl carbodiimide (129 mg , 0.625mmol) under ice bath , agitated with 60 deg C .

3 hours later, vacuum concentration doing, after extracting with EtOAc including NaHCO_3 saturated aqueous solution , you washed with saturated saline , drying (Na_2SO_4) , it concentrated and acquired residue (0.63 g) .

This silica gel column chromatography (developing solvent Hex-EtOAc system), refining with Kake washing (solvent , Et_2O) , it acquired the long chain ester 2 (135 mg , 39%) of object compound .

【0344】

| | |
|--|---|
| | <p>長鎖エステル体2</p> <hr/> <p>long chain ester 2</p> |
|--|---|

| | | |
|------|--|---------|
| 油状物質 | | 質 |
| oil | | Quality |

0.88(t,J=6.9Hz,3H), 1.26-1.30(m,26H),
 1.45(s,3H), 1.50(t,J=7.2Hz,3H),
 1.56(t,J=7.2Hz,3H), 1.76-1.88(m,2H),
 1.97-2.03(m,2H), 2.32-2.60(m,3H),
 3.05(d,J=13.5Hz,1H), 3.28(d,J=13.5Hz,1H),
 3.52-3.30(m,1H), 3.43-3.48(m,1H),
 4.03-4.10(m,4H), 4.28(q,J=7.2Hz,2H),
 7.22-7.29(m,5H), 7.34-7.37(m,2H), 9.07(s,1H).

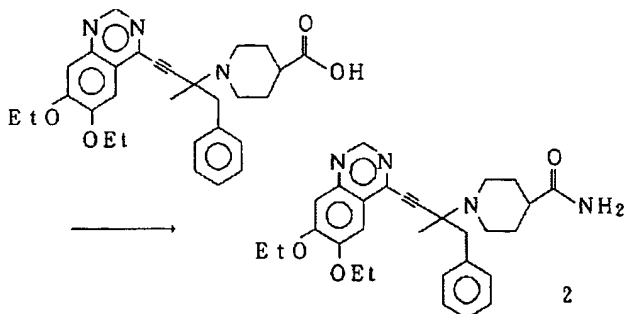
0.88 (t, J=6.9Hz , 3H) 1.26 - 1.30 (m, 26H) , 1.45 (s, 3H) ,
 1.50 (t, J=7.2Hz , 3H) , 1.56 (t, J=7.2Hz , 3H) , 1.76 - 1.88
 (m, 2H) , 1.97 - 2.03 (m, 2H) , 2.32 - 2.60 (m, 3H) , 3.05 (d,
 J=13.5Hz , 1H) , 3.28 (d, J=13.5Hz , 1H) , 3.52 - 3.30 (m,
 1H) , 3.43- 3.48 (m, 1H) , 4.03 - 4.10 (m, 4H) , 4.28 (q,
 J=7.2Hz , 2H) , 7.22 - 7.29 (m, 5H) , 7.34 - 7.37 (m, 2H) , 9.07
 (s, 1H) .

IR(neat)

cm⁻¹: 2926, 2855, 2809, 2751, 2361, 2213, 1890, 1732, 1613, 1497, 1456, 1397, 1364, 1304, 1262, 1231, 1202, 1128, 1046, 959, 934, 855, 760, 702, 441

実施例 106

【0345】



【化 84】

Working Example 106

【0345】

[Chemical Formula 84]

【0346】

実施例 8 で製造したイソニペコチン酸体 1(268mg、0.54mmol)の THF(20ml)溶液に-5 deg C 下でクロルギ酸イソブチルエステル(88mg、0.65mmol)の THF(1ml)溶液を滴下した。

10 分間攪拌の後トリエチルアミン(66mg、0.65mmol)の THF(1ml)溶液を滴下して 10 分間攪拌した後、28%アンモニア水溶液(4ml)を滴下した。

【0346】

In THF (20 ml) solution of isonipecotic acid body 1 (268 mg , 0.54mmol) which is produced with Working Example 8 - THF (1 ml) solution of chloroformic acid isobutyl ester (88 mg , 0.65mmol) was dripped under 5 deg C.

Dripping THF (1 ml) solution of rear triethylamine (66 mg , 0.65mmol) of 10 min agitation, 10 min after agitating, it dripped 28% aqueous ammonia (4 ml).

10 分後、減圧濃縮して得られた残渣に NaHCO₃ 飽和水溶液(10ml)を加え、EtOAc(30ml)で抽出、飽和食塩水(10ml)で洗浄、乾燥(Na₂ SO₄), 減圧濃縮して粗結晶(278mg)を得た。

これを懸洗(溶媒 EtOAc)で精製し目的物のアミド体(164mg、63%)を得た。

【0347】

| | |
|-------|---------------|
| | 白色結晶 |
| | white crystal |
| m. p. | : 198°C |
| M.P. | : 198 * |

1.45(s,3H), 1.49(t,J=6.9Hz,3H),
1.56(t,J=6.9Hz,3H), 1.68-2.04(m,4H),
2.20-2.30(m,1H), 2.42-2.46(m,1H),
2.53-2.57(m,1H), 3.05(d,J=13.5Hz,1H),
3.28(d,J=13.5Hz,1H), 3.30-3.35(m,1H),
3.49-3.53(m,1H), 4.02(q,J=6.9Hz,2H),
4.28(q,J=6.9Hz,2H), 5.39(s,1H), 5.51(s,1H),
7.22-7.29(m,5H), 7.34-7.37(m,2H), 9.07(s,1H).

IR(KBr)

cm⁻¹: 3304, 3135, 2980, 2938, 2814, 2367, 2209, 1690, 1611, 1564, 1535, 1497, 1458, 1360, 1310, 1231, 1109, 1028, 932, 858, 826, 762, 704, 654.

10 min later, vacuum concentration doing, in residue which it acquires it extracted with EtOAc (30 ml) including NaHCO₃ saturated aqueous solution (10 ml), washed with the saturated saline (10 ml), drying (Na₂ SO₄), vacuum concentration did and acquired crude crystal (278 mg).

This was refined with Kake washing (solvent EtOAc) and amide (164 mg , 63%) of the object compound was acquired.

[0347]

実施例 107

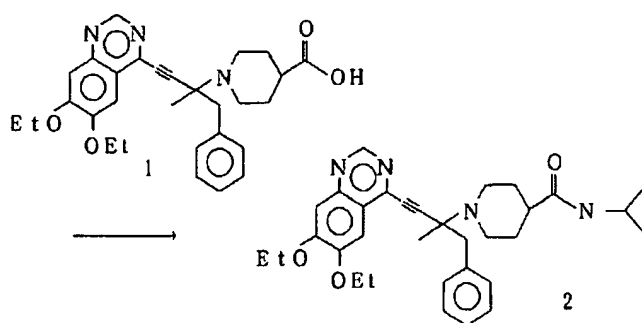
【0348】

【化 85】

Working Example 107

[0348]

[Chemical Formula 85]



[0349]

実施例 8 で製造したカルボン酸体 1(250mg、0.50mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(6ml)にイソプロピルアミン(44mg、0.75mmol)、トリエチルアミン(152mg、15mmol)、1-ヒドロキシビンゾトリアゾール(102mg、0.75mmol)、N,N-ジシクロカルボジイミド(129mg、0.625mmol)を室温で順次加えた後、50 deg C で撹拌した。

1 時間後、減圧濃縮した後、NaHCO₃ 飽和水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル-メタノール系)、懸洗(溶媒:メタノール-ジエチルエーテル系)で精製して目的物 2(65mg、24%)を得た。

[0350]

m.p.:149 deg C

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.14(d, J=6.6Hz, 6H), 1.45(s, 3H),
1.49(t, J=7.2Hz, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H),
1.77-2.11(m, 5H), 2.37-2.57(m, 2H),
3.04(d, J=13.5Hz, 1H), 3.28(d, J=13.5Hz, 1H),
3.26-3.34(m, 1H), 3.51-3.52(m, 1H),
4.02(q, J=6.9Hz, 2H), 4.09(q, J=6.6Hz, 1H),
4.28(q, J=7.2Hz, 2H), 5.22-5.25(m, 1H),
7.24-7.26(m, 5H), 7.35-7.36(m, 2H), 9.07(s, 1H).

IR(KBr)

cm⁻¹: 3283, 3063, 2976, 2936, 2811, 2211, 1730, 1640, 1537, 1499, 1474, 1456, 1364, 1231, 1202, 1128, 1111, 1046, 853, 828, 702, 666, 569.

[0349]

In N, N- dimethylformamide solution (6 ml) of carboxylic acid 1 (250 mg , 0.50mmol) which is produced with Working Example 8 the isopropyl amine (44 mg , 0.75mmol), triethylamine (152 mg , 15mmol), 1 - [hidorokishibinzotoriazooru] (102 mg , 0.75mmol), N, N- dicyclo carbodiimide (129 mg , 0.625mmol) sequential after adding under room temperature , was agitated with 50 deg C.

Extracting with ethylacetate 1 hour later, vacuum concentration after doing, including NaHCO₃ saturated aqueous solution , washing with saturated saline , drying (Na₂SO₄), concentrating and silica gel column chromatography (solvent : ethylacetate -methanol system), refining residue which it acquires with Kake washing (solvent : methanol -diethyl ether system) it acquired object compound 2 (65 mg , 24%).

[0350]

m.p.:149 deg C

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm : 1.14 (d, J=6.6Hz , 6H), 1.45 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.2Hz , 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.77 - 2.11 (m, 5H), 2.37 - 2.57 (m, 2H), 3.04 (d, J=13.5Hz , 1H), 3.28 (d, J=13.5Hz , 1H), 3.26 - 3.34 (m, 1H), 3.51 - 3.52 (m, 1H), 4.02 (q, J=6.9Hz , 2H), 4.09 (q, J=6.6Hz , 1H), 4.28 (q, J=7.2Hz , 2H), 5.22 - 5.25 (m, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 5H), 7.35 - 7.36 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

ν

IR

<su

306

281

164

147

123

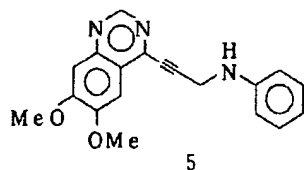
111

828

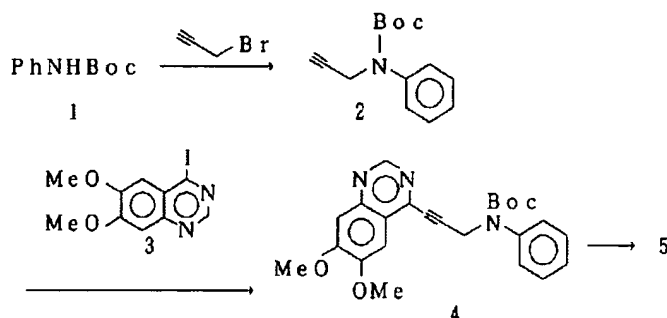
実施例 108 化合物 5 の製造

【0351】

【化 86】



下記スキームで製造を行なった。



【0352】

1)水素化ナトリウム(460mg、11.5mmol、60% in oil)を乾燥ヘキサンで洗浄し、DMF(30ml)を加え、氷浴上撹拌した。

化合物 1(1.90g、9.8mmol)を加え室温で 30 分間撹拌後、プロパギルブロマイド(0.8ml、10.6mmol)を氷冷下加えた。

室温で 1 時間撹拌後、氷冷下水を加え反応を停止させ、生成物をエーテル(60ml)で抽出した。

抽出液を乾燥、濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 2(1.51g、66%)を得た。

2: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.46(s, 9H), 2.24(t, J=2.4Hz, 1H), 4.36(d, J=2.4Hz, 2H), 7.10-7.50(m, 5H).

【0353】

2)PdCl₂(PPh₃)₂ (10mg、0.014mmol)とPPh₃(15mg、0.056mmol)、の THF 溶液(7ml)を室温でしばらく撹拌した後、これに化合物 1(250mg、1.1mmol)、4-ヨード-6,7-ジメトキシキノゾリン(3)(144mg、0.5mmol)、CuI(10mg、0.053mmol)および Et₃N(0.5ml、3.6mmol)を加え

Production of Working Example 108 compound 5

【0351】

【Chemical Formula 86】

【0352】

1) You washed sodium hydride (460 mg, 11.5mmol, 60% in oil) with dry hexane, on ice bath you agitated including DMF (30 ml).

30 min agitation later, propargyl bromide (0.8 ml, 10.6mmol) under ice cooling was added with the room temperature including compound 1 (1.90 g, 9.8mmol).

Stopping reaction with room temperature 1 hour agitation later, including under ice cooling water, it extracted product with ether (60 ml).

It dried, concentrated extracted liquid and refined residue with silica gel column chromatography, acquired compound 2 (1.51 g, 66%).

2: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); δ ppm: 1.46 (s, 9H), 2.24 (t, J=2.4Hz, 1H), 4.36 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.10 - 7.50 (m, 5H).

【0353】

2) PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0.014mmol) with PPh₃ (15 mg, 0.056mmol), THF solution (7 ml) after agitating for a while with room temperature, in this 1 hour reflux later, overnight was left with room temperature compound 1 (250 mg, 1.1mmol), 4-iodo-6,7-dimethoxy quinazoline (3) (144 mg,

1 時間還流後、室温で一晩放置した。

反応液に NH_4Cl 水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液を加え、生成物を EtOAc で抽出した。

抽出液を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物 4(100mg、50%)を得た。

4: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.46(s, 9H), 3.96(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.80(s, 2H), 7.20-7.50(m, 7H), 9.09(s, 1H).

【0354】

3) 化合物 3(100mg、0.245mmol)を氷冷上冷却し 4N HCl AcOEt 溶液(2ml)を加えた。

攪拌しながら 30 分以上かけて室温に昇温し、反応液を濃縮した。

Et_2O (10ml)を加え、生成物を濾取した。

残渣を CH_2Cl_2 (40ml)- NaHCO_3 飽和水溶液(20ml)に分配し、 CH_2Cl_2 層を乾燥、濃縮した。

得られる残渣を $\text{EtOAc-Et}_2\text{O}$ で懸洗し、目的とする化合物 5(40mg、53%)を得た。

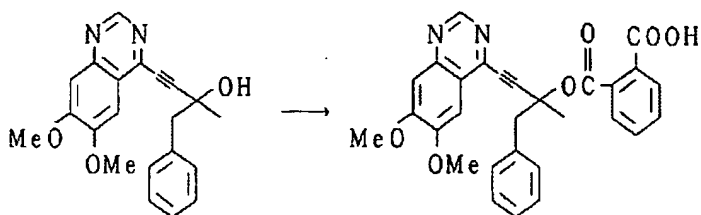
5: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 4.06(s, 3H), 4.08(s, 3H), 5.38(d, J=2.4Hz, 2H), 6.98(t, J=2.4Hz, 1H), 7.15-7.40(m, 3H), 7.47(t, J=7.9Hz, 2H), 7.72(d, J=7.9Hz, 2H), 9.08(s, 1H).

IR(KBr) ν cm^{-1} : 3395, 2182, 1790, 1665, 1576, 1503, 1431, 1385, 1300, 1238, 1115, 974, 845, 758.

実施例 109

【0355】

【化 87】



0.5mmol), CuI (10 mg, 0.053mmol) and including $\text{Et}^{<\text{sub}>3</\text{sub}>\text{N}$ (0.5 ml, 3.6mmol).

In reaction mixture product was extracted with EtOAc including the $\text{NH}^{<\text{sub}>4</\text{sub}>\text{Cl}$ aqueous solution, $\text{NaHCO}^{<\text{sub}>3</\text{sub}>}$ saturated aqueous solution.

It dried, concentrated extracted liquid, refined residue with silica gel column chromatography and acquired compound 4 (100 mg, 50%).

4: $^{<\text{sup}>1</\text{sup}>}\text{H}$ nmr ($\text{CDCl}^{<\text{sub}>3</\text{sub}>}$, 300MHz); δ ppm: 1.46 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 7.20 - 7.50 (m, 7H), 9.09 (s, 1H).

【0354】

3) compound 3 (100 mg, 0.245mmol) on ice cooling was cooled and 4 N HCl AcOEt solution (2 ml) were added.

While agitating, 30 min or more applying, temperature rise it did in room temperature, concentrated reaction mixture.

Including $\text{Et}^{<\text{sub}>2</\text{sub}>\text{O}$ (10 ml), product was filtered.

$\text{CH}^{<\text{sub}>2</\text{sub}>\text{Cl}^{<\text{sub}>2</\text{sub}>}$ (40 ml) - $\text{NaHCO}^{<\text{sub}>3</\text{sub}>}$ saturated aqueous solution it distributed residue in (20 ml), dried and concentrated $\text{CH}^{<\text{sub}>2</\text{sub}>\text{Cl}^{<\text{sub}>2</\text{sub}>}$ layer.

residue which is acquired Kake washing was done with $\text{EtOAc-Et}^{<\text{sub}>2</\text{sub}>\text{O}$, the compound 5 (40 mg, 53%) which is made objective was acquired.

5: $^{<\text{sup}>1</\text{sup}>}\text{H}$ nmr ($\text{CDCl}^{<\text{sub}>3</\text{sub}>}$, 250MHz); δ ppm: 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.38 (d, J=2.4Hz, 2H), 6.98 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.15 - 7.40 (m, 3H), 7.47 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.9Hz, 2H), 9.08 (s, 1H).

IR (KBr); ν $\text{cm}^{<\text{sup}>-1</\text{sup}>}$: 3395, 2182, 1790, 1665, 1576, 1503, 1431, 1385, 1300, 1238, 1115, 974, 845, 758.

Working Example 109

【0355】

【Chemical Formula 87】

【0356】

ジイソプロピルアミン(43mg、0.43mmol)の THF 溶液(2mM)に-78 deg C にて 1.6M nBuLi ヘキサン溶液(0.268ml、0.43mmol)を滴下した。

これを実施例 33 で得たアルコール体(100mg、0.287mmol)の THF(1ml)溶液に加え、室温とした後、無水フタル酸(44mg、0.3mmol)を加えた。

反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。

残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、Et₂ O を注ぎ生じた結晶を濾取し、半エステル体 (16.7mg、0.034mmol、収率 12%)を得た。

以後、この半エステル合成法をエステル化 A 法と記す。

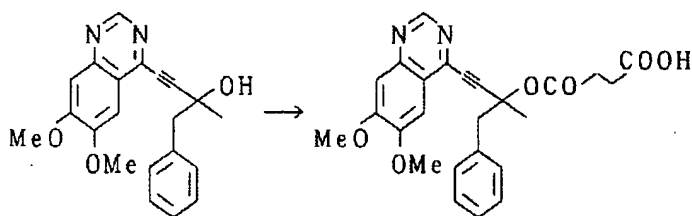
【0357】

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.95(s, 3H), 3.47(d, J=13.7Hz, 1H), 3.62(d, J=13.7Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.98(s, 1H), 7.36-7.41(m, 5H), 7.49-7.60(m, 4H), 7.93-8.0(m, 1H), 8.66(s, 1H).

実施例 110

【0358】

【化 88】



【0359】

実施例 33 で得たアルコール体(100mg、0.29mmol)と無水コハク酸(45mg、0.29mmol)をエステル化 A 法にて反応を行い、目的物 (19mg、0.042mmol、15%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.83(s, 3H), 2.68-2.79(m, 4H), 3.38-3.52(m, 2H), 3.90(s, 3H), 4.12(s, 3H), 7.15(s, 1H), 7.27-7.43(m, 6H), 8.69(s, 1H).

【0356】

In THF solution (2 mM) of diisopropyl amine (43 mg , 0.43mmol) - 1.6 M n BuLi hexane solution (0.268 ml , 0.43mmol) were dripped with 78 deg C.

After making room temperature in addition to THF (1 ml) solution of alcohol (100 mg , 0.287mmol) which acquires this with Working Example 33, phthalic anhydride (44 mg , 0.3mmol) was added.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including ammonium chloride aqueous solution .

organic layer was washed with saline , solvent under vacuum was removed.

residue was refined with column chromatography , Et₂ O was poured and the crystal which it occurs was filtered, half ester body (16.7 mg , 0.034mmol , yield 12%) was acquired.

From now on, this half ester synthetic method is inscribed esterification method A .

【0357】

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); δ ppm : 1.95 (s, 3H), 3.47 (d, J=13.7Hz , 1H), 3.62 (d, J=13.7Hz , 1H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 5H), 7.49 - 7.60 (m, 4H), 7.93 - 8.0 (m, 1H), 8.66 (s, 1H).

Working Example 110

【0358】

【Chemical Formula 88】

【0359】

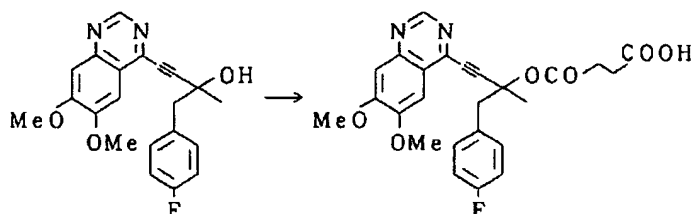
alcohol which is acquired with Working Example 33 (100 mg , 0.29mmol) with succinic anhydride (45 mg , 0.29mmol) it reacted with esterification method A , acquired object compound (19 mg , 0.042mmol , 15%).

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); δ ppm : 1.83 (s, 3H), 2.68 - 2.79 (m, 4H), 3.38 - 3.52 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.27 - 7.43 (m, 6H), 8.69 (s, 1H).

実施例 111

【0360】

【化 89】



Working Example 111

【0360】

【Chemical Formula 89】

【0361】

実施例 22 で得たアルコール体 (120mg、0.33mmol) と無水コハク酸 (33mg、0.33mmol) をエステル化 A 法にて反応を行い、目的物 (8mg、0.017mmol、5%) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.82(s, 3H), 2.63-2.75(m, 4H), 3.37(s, 2H), 3.90(s, 3H), 4.13(s, 3H), 6.70-7.07(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.33-7.38(m, 2H), 7.45(s, 1H), 8.72(s, 1H).

【0361】

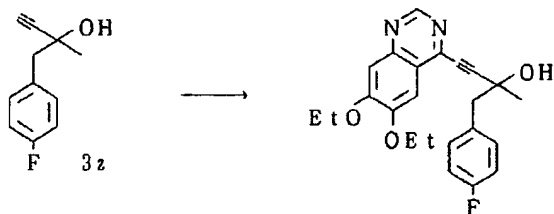
alcohol which is acquired with Working Example 2 2 (120 mg, 0.33mmol) with succinic anhydride (33 mg, 0.33mmol) itreacted with esterification method A, acquired object compound (8 mg, 0.017mmol, 5%).

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.82 (s, 3H), 2.63 - 2.75 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.70 - 7.07 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

実施例 112

【0362】

【化 90】



Working Example 112

【0362】

【Chemical Formula 90】

【0363】

プロパルジリアルアルコール体 (3z) と 4-フルオロフェニルアセトンの 3:1 混合物 (560mg、2.4mmol) とクロロキナゾリン (2j) (500mg、1.98mmol) を実施例 7 と同様の方法で反応を行い、目的化合物 (720mg、92%) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.52(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57(t, J=7.0Hz, 3H), 1.75(s, 3H), 3.07-3.22(m, 2H), 4.06(q, 2H, J=7.0Hz), 4.27(q, 2H, J=7.0Hz), 7.01(dd, J=8.7, 8.7Hz, 2H), 7.14(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.38(dd, J=8.7, 5.4Hz, 2H), 9.06(s, 1H).

【0363】

[puroparujiruarukooru] body (3z) with 4-fluorophenyl acetone 3: 1 mixture (560 mg, 2.4mmol) with chloroquinazoline (2j) (500 mg, 1.98mmol) itreacted with method which is similar to Working Example 7, acquired the target compound (720 mg, 92%).

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.52 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.07 - 3.22 (m, 2H), 4.06 (q, 2H, J=7.0Hz), 4.27 (q, 2H, J=7.0Hz), 7.01 (dd, J=8.7, 8.7Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.7, 5.4Hz, 2H), 9.06 (s, 1H).

実施例 113

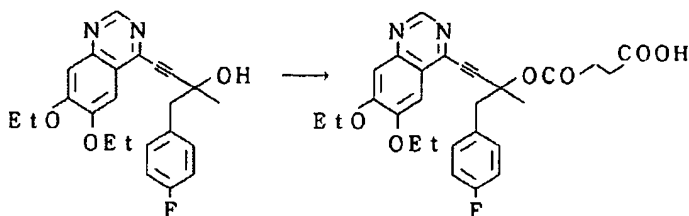
【0364】

Working Example 113

【0364】

【化 91】

[Chemical Formula 91]



【0365】

実施例 112 で得たアルコール体 (720mg、1.83mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (5ml) に、無水コハク酸 (400mg、4mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (50mg、0.41mmol)、トリエチルアミン (1.5ml、10.8mmol) を加え室温で 18 時間撹拌した。

反応液をクロロホルムと 1N 塩酸水溶液に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥後減圧下溶媒を留去した。

残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製後、エーテル-ヘキサン (1:1) 溶媒にて、懸洗し (215mg、0.434mmol、収率 24%) で半エステル体を得た。

【0366】

以後、この半エステル合成法をエステル化 B 法と記す。

単黄色結晶

m.p. 129-131 deg C

^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.55 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.64-2.84 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.13 (q, 2H, J=6.8Hz), 4.25-4.50 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 8.68 (s, 1H). IR (KBr) ν cm^{-1} : 3423, 2984, 2937, 2363, 1741, 1371, 1315, 1236, 1157, 1062, 937, 827, 653, 569, 420.

【0365】

In CH_2Cl_2 solution (5 ml) of alcohol (720 mg, 1.83mmol) which is acquired with Working Example 112, 18 hours it agitated with room temperature succinic anhydride (400 mg, 4mmol), 4-dimethylamino pyridine (50 mg, 0.41 mmol), including triethylamine (1.5 ml, 10.8mmol).

reaction mixture was distributed in chloroform and 1 N hydrochloric acid solution, organic layer was washed with saturated saline, after drying solvent under vacuum was removed on Na_2SO_4 .

residue after refining, with ether-hexane (1:1) solvent, Kake washing was done and with column chromatography half ester body was acquired with (215 mg, 0.434mmol, yield 24%).

【0366】

From now on, this half ester synthetic method is inscribed esterification method B.

simple yellow crystal

m.p. 129-131 deg C

^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.55 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.64 - 2.84 (m, 4H), 3.30 - 3.50 (m, 2H), 4.13 (q, 2H, J=6.8Hz), 4.25 - 4.50 (m, 2H), 6.99 - 7.06 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 8.68 (s, 1H). IR (KBr); ν cm^{-1} : 3423, 2984, 2937, 2363, 1741, 1371, 1315, 1236, 1157, 1062, 937, 827, 653, 569, 420.

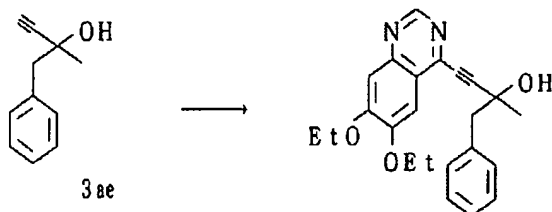
実施例 114

Working Example 114

【0367】

【0367】

【化 92】



[Chemical Formula 92]

【0368】

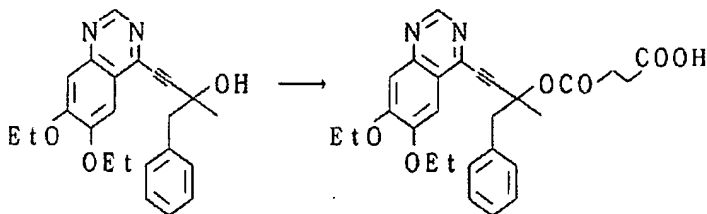
プロパルジールアルコール (3ae)(320mg、2.0mmol)と、クロロキナゾリン (2j)(500mg、1.98mmol)を実施例 7 と同様の方法で反応を行い、目的化合物(594mg、1.56mmol、80%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ
ppm: 1.50(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.68(s, 3H), 3.12(d, J=13.3Hz, 1H), 3.22(d, J=13.3Hz, 1H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.15(s, 1H), 7.27-7.32(m, 4H), 7.39-7.44(m, 2H), 9.07(s, 1H).

実施例 115

【0369】

【化 93】



【0370】

実施例 114 で得たアルコール体(300mg、0.80mmol)と無水コハク酸(80mg、0.80mmol)をエステル化 B 法にて反応を行い目的物(28mg、0.059mmol、7.4%)を得た。

【0368】

[puroparujiruarukooru] (3ae) (320 mg, 2.0mmol) With, chloroquinazoline (2j) (500 mg, 1.98mmol) it reacted with method which issimilar to Working Example 7, acquired target compound (594 mg, 1.56mmol, 80%).

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de
ppm: 1.50 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.12 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.22 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.03 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 4H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

Working Example 115

【0369】

[Chemical Formula 93]

【0370】

alcohol which is acquired with Working Example 114 (300 mg, 0.80mmol) with succinic anhydride (80 mg, 0.80mmol) itreacted with esterification method B and acquired object compound (28 mg, 0.059mmol, 7.4%).

| | | | | | |
|---------------|--|---|---|--|------|
| 白色結晶 | | | | | |
| white crystal | | | | | |
| m. p. | | 4 | 8 | | 50°C |
| M.P. | | 4 | 8 | | 50 * |

1.52-1.58(m,6H), 1.81(s,3H), 2.60-2.80(m,4H),

1.52 - 1.58 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 2.60 - 2.80 (m, 4H), 3.35 -

3.35-3.50(m,2H), 7.16(s,1H), 7.26-7.40(m,6H),
8.70(s,1H).

IR(KBr)

cm⁻¹:3427,2984,2937,2363,1612,1577,1500,1467,1439,1400,1371,1059,939,827,706

ν

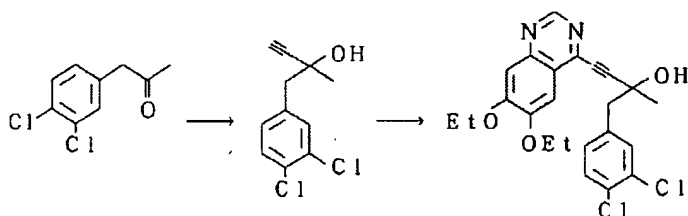
IR (KBr);nu cm

⁻¹:3427, 2984,
2937, 2363, 1612, 1577,
1500, 1467, 1439, 1400,
1371, 1059, 939, 827, 706

実施例 116

【0371】

【化 94】



【0372】

3,4-ジクロロフェニルアセトン(1g、6.0mmol)の
THF(10ml)溶液にエチニルマグネシウムクロリド
(0.5M in THF 12ml、6mmol)を加えた。

これに塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢
酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗
浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留
去した。

出発物質 3,4-ジクロロフェニルアセトンとプロパ
ルジリアルコールの混合物(NMR 比、
1:2)(1.21g)が得られた(65%)。

この混合物(200mg、0.64mmol)とクロロキナゾリ
ン(2j)(176mg、0.70mmol)を実施例 7 と同様の反
応を行い、カップリング生成物と DMF の 1:1 混
合物(164mg、49%)を得た。

【0373】

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ
ppm: 1.52(t, J=6.9Hz, 3H), 1.56(t, J=7.9Hz, 3H),
1.74(s, 3H), 3.07(d, J=13.8Hz, 1H),
3.14(d, J=13.8Hz, 1H), 4.05(q, J=6.9Hz, 2H),
4.26(q, J=7.0Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.23(m, 2H),
7.36(d, J=8.2Hz, 1H), 7.51(d, J=1.8Hz, 1H),
9.05(s, 1H).

実施例 117

【0374】

【化 95】

Working Example 116

【0371】

[Chemical Formula 94]

【0372】

3 and 4 -dichlorophenyl acetone ethynyl magnesium chloride
(0.5 M in THF 12ml, 6mmol) was added to THF (10 ml)
solution of (1 g, 6.0mmol).

After adding ammonium chloride aqueous solution to this,
with ethylacetate after extracting, you washed organic layer
with saturated saline, dried with sodium sulfate and removed
the solvent under vacuum .

mixture (nmr ratio, 1: 2) (1.21 g) of starting substance 3, 4-
dichlorophenyl acetone and [puroparujiruarukooru] acquired
(65%).

this mixture (200 mg , 0.64mmol) with chloroquinazoline (2
j) (176 mg , 0.70mmol) reaction which is similar to the
Working Example 7 was done, 1: 1 mixture (164 mg , 49%)
of coupling product and DMF was acquired.

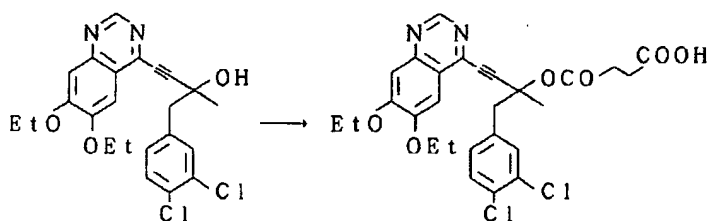
【0373】

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz);de
ppm :1.52 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.56 (t, J=7.9Hz , 3H), 1.74 (s,
3H), 3.07 (d, J=13.8Hz , 1H), 3.14 (d, J=13.8Hz , 1H), 4.05
(q, J=6.9Hz , 2H), 4.26 (q, J=7.0Hz , 2H), 7.11 (s, 1H), 7.23
(m, 2H), 7.36 (d, J=8.2Hz , 1H), 7.51 (d, J=1.8Hz , 1H),
9.05 (s, 1H).

Working Example 117

【0374】

[Chemical Formula 95]



【0375】

実施例 116 で得たアルコール体と DMF の混合物(164mg)をエステル化 B 法で反応を行い、目的物(122mg、65%)を得た。

淡黄色結晶 m.p.124~126 deg C

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.54(t, J=6.9Hz, 3H), 1.58(t, J=7.0Hz, 3H), 1.82(s, 3H), 2.60-2.88(m, 4H), 3.31(d, J=13.8Hz, 1H), 3.39(d, J=13.8Hz, 1H), 4.14(q, J=6.9Hz, 2H), 4.28-4.38(m, 2H), 7.17(s, 1H), 7.24(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.41(d, J=8.1Hz, 1H), 7.47(d, J=1.8Hz, 1H), 8.72(s, 1H).

IR(KBr)

cm⁻¹: 3427, 2984, 2937, 2364, 2235, 1741, 1612, 1575, 1500, 1469, 1371, 1236, 1153, 1032, 933, 825, 652, 567.

[0375]

mixture (164 mg) of alcohol and DMF which are acquired with the Working Example 116 it reacted with esterification method B, acquired object compound (122 mg, 65%).

pale yellow crystal m.p.124~126 deg C

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm: 1.54 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.58 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.60 - 2.88 (m, 4H), 3.31 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.39 (d, J=13.8Hz, 1H), 4.14 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.28 - 4.38 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

ν

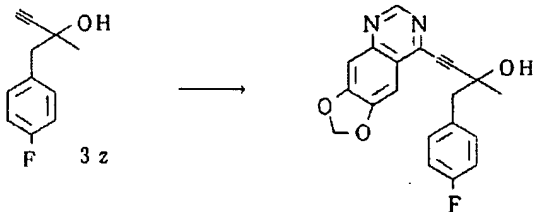
IR (KBr); nu cm

⁻¹: 3427, 2984, 2937, 2364, 2235, 1741, 1612, 1575, 1500, 1469, 1371, 1236, 1153, 1032, 933, 825, 652, 567.

実施例 118

【0376】

【化 96】



【0377】

クロロキナゾリン(2i)(100mg、0.55mmol)とプロパルジールアルコール(3z)(157mg、0.664mmol)を実施例 7 と同様の方法で反応を行いカップリング生成物を含む油状物質(180mg)を得た。

Working Example 118

[0376]

[Chemical Formula 96]

[0377]

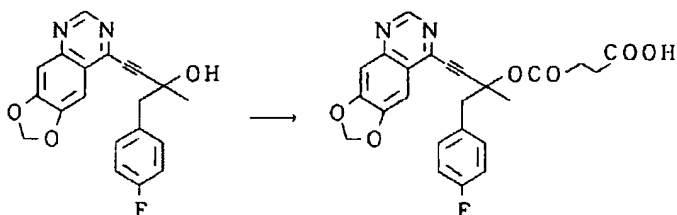
chloroquinazoline (2 i) (100 mg, 0.55mmol) with [puroparujiruarukooru] (3 z) (157 mg, 0.664mmol) it reacted with method which issimilar to Working Example 7 and it acquired oil (180 mg) which includes the coupling product.

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.75(s, 3H), 3.05-3.20(m, 2H), 6.19(s, 2H), 7.04(dd, J=8.5, 8.5Hz, 2H), 7.13(s, 1H), 7.38(dd, J=8.5, 5.5Hz, 2H), 9.04(s, 1H).

実施例 119

【0378】

【化 97】



【0379】

実施例 118 で得たカップリング生成物を含む油状物質 (180mg) と無水コハク酸 (163mg、1.63mmol) をエステル化 B 法にて反応を行い、目的物 (65mg、0.14mmol、実施例 117 の 2i より 26%) を得た。

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.75 (s, 3H), 3.05 - 3.20 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 7.04 (dd, J=8.5, 8.5Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.5, 5.5Hz, 2H), 9.04 (s, 1H).

Working Example 119

【0378】

[Chemical Formula 97]

【0379】

oil which includes coupling product which is acquired with Working Example 118 (180 mg) with succinic anhydride (163 mg, 1.63mmol) it reacted with esterification method B, acquired object compound (2 i of 65 mg, 0.14mmol, Working Example 117 compared to 26%).

| | | | |
|---------------------|--|---|-----|
| 淡黄色結晶 | | | |
| pale yellow crystal | | | |
| m. p. 152 | | 5 | 4°C |
| M.P. 152 | | 5 | 4 * |

1.81(s, 3H), 2.60-2.85(m, 4H), 3.36(s, 2H), 6.14(s, 2H), 7.02(t, J=8.6Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.31(t, J=8.6Hz, 1H), 7.34(t, J=8.6Hz, 1H), 8.96(s, 1H).

IR(KBr)

cm⁻¹: 3425, 3055, 2932, 2364, 2237, 1901, 1736, 1616, 1545, 1510, 1467, 1367, 1219, 1153, 1066, 1035, 906, 877, 841, 652, 611, 565.

1.81 (s, 3H) 2.60 - 2.85 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.02 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.6Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

IR (KBr);

⁻¹
3055, 293:
2237, 190
1616, 154:
1467, 136:
1153, 106:
906, 877, :
611, 565.

実施例 120

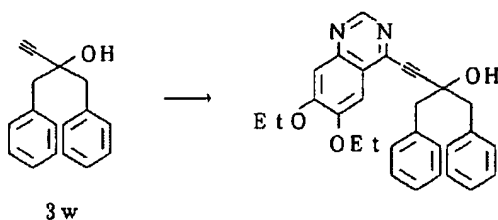
【0380】

【化 98】

Working Example 120

【0380】

[Chemical Formula 98]



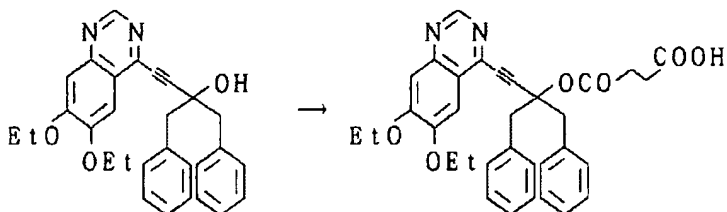
【0381】

合成例 137 で得たプロパルジリアルアルコール 3w(280mg、1.19mmol)とクロロキノザリン(2j)(250mg、0.99mmol)を、実施例 7 と同様の方法で反応を行い、カップリング生成物(530mg、含溶媒 AcOEt)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.43(t, J=7.0Hz, 3H), 1.55(t, J=7.0Hz, 3H), 3.19(d, J=13.4Hz, 1H), 3.26(d, J=13.4Hz, 1H), 3.79(q, J=7.0Hz, 2H), 4.24(q, J=7.0Hz, 2H), 6.90(s, 1H), 7.22-7.34(m, 7H), 7.41-7.46(m, 4H), 9.04(s, 1H). 実施例 121

【0382】

【化 99】



【0383】

実施例 120 で得た生成物(530mg)を、無水コハク酸(150mg、1.5mmol)とエステル化 B 法にて反応を行い、目的物(107mg、0.19mmol、実施例 119 の 2j より 19%)を得た。

【0381】

It acquired with synthesis example 137 [puroparujiruarukooru] 3 w (280 mg, 1.19mmol) with chloroquinazoline (2 j) (250 mg, 0.99mmol), with method which is similar to Working Example 7 to react, coupling product (530 mg, containing solvent AcOEt) was acquired.

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.19 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.26 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.79 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.24 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.22 - 7.34 (m, 7H), 7.41 - 7.46 (m, 4H), 9.04 (s, 1H). Working Example 121

【0382】

【Chemical Formula 99】

【0383】

product (530 mg) which is acquired with Working Example 120, succinic anhydride (150 mg, 1.5mmol) with itreacted with esterification method B, acquired object compound (2 j) of 107 mg, 0.19mmol, Working Example 119 compared to 19%.

| | | | | | |
|---------------|--|----|--|---|------|
| 白色結晶 | | | | | |
| white crystal | | | | | |
| m. p. | | 56 | | 5 | 58°C |
| M.P. | | 56 | | 5 | 58 * |

1.51(t, J=6.9Hz, 3H), 1.54(t, J=6.9Hz, 3H), 1.51 (t, J=6.9Hz, 3H) 1.54 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.61 - 2.73 (m, 4H), 3.44 (s, 4H), 4.11 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.18 (q, J=6.9Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 10H), 8.27

7.07(s,1H), 7.21(s,1H), 7.29-7.41(m,10H), (m, 1H).
8.27(m,1H).

IR(KBr)

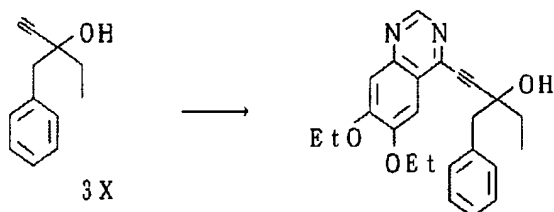
cm⁻¹:3429,2982,2935,2498,2233,1919,1739,1612,1575,1500,1471,1439,1371,1317,1238,1163,1039,933,877,827,746,700,565.

ν IR (l
<sup>2982
<sup>2233
<sup>1612
<sup>1471
<sup>1317
<sup>1039
<sup>746,

実施例 122

【0384】

【化 100】



【0385】

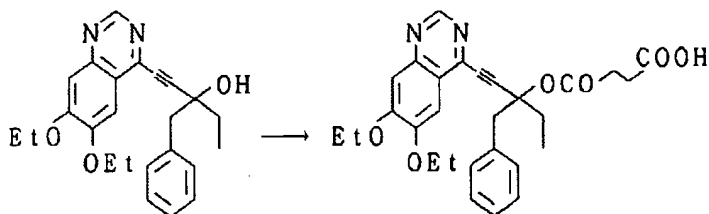
合成例 38 で得たプロパルジルアルコール 3x(315mg、1.8mmol)とクロロキナゾリン (2j)(380mg、1.5mmol)を、実施例 7 と同様の方法で反応を行い、カップリング生成物(588mg、1.5mmol、定量的)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.27(t, J=7.4Hz, 3H), 1.50(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 3.07(d, J=13.4Hz, 1H), 3.23(d, J=13.4Hz, 1H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.19(s, 1H), 7.25-7.36(m, 4H), 7.40-7.44(m, 2H), 9.06(s, 1H).

実施例 123

【0386】

【化 101】



【0387】

Working Example 122

【0384】

[Chemical Formula 100]

【0385】

It acquired with synthesis example 38 [puoparujiruarukooru] 3 x (315 mg, 1.8mmol) with chloroquinazoline (2 j) (380 mg, 1.5mmol), with method which is similar to Working Example 7 to react, coupling product (588 mg, 1.5mmol, quantitative) was acquired.

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.27 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.50 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.07 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.23 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.04 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 4H), 7.40 - 7.44 (m, 2H), 9.06 (s, 1H).

Working Example 123

【0386】

[Chemical Formula 101]

【0387】

実施例 122 で得たカップリング生成物(588mg、1.5mmol)と、無水コハク酸(225mg、2.25mmol)とエステル化 B 法にて反応を行い、目的物(347mg、0.707mmol、47%)を得た。

coupling product which is acquired with Working Example 122 (588 mg , 1.5mmol) with, succinic anhydride (225 mg , 2.25mmol) withit reacted with esterification method B , acquired object compound (347 mg , 0.707mmol , 47%).

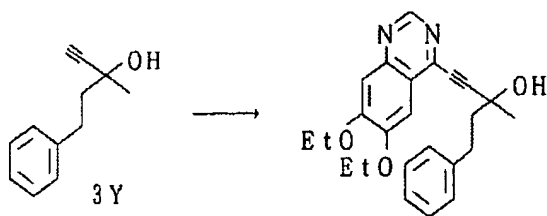
| | | | | |
|---------------|--|----|--|------|
| 白色結晶 | | | | |
| white crystal | | | | |
| m. p. | | 58 | | 59°C |
| M.P. | | 58 | | 59 * |

1.22(t,J=7.3Hz,3H), 1.55(t,J=6.9Hz,3H), 1.60(t,J=6.9Hz,3H), 2.04(dq,J=7.3,9.3Hz,2H), 2.58-2.75(m,4H), 3.42(d,J=13.7Hz,1H), 3.57(d,J=13.7Hz,1H), 4.05-4.13(m,2H), 4.28-4.46(m,2H), 7.16(s,1H), 7.27-7.30(m,5H), 7.48(s,1H), 8.66(s,1H).IR(KBr) ν cm⁻¹:3429,2982,2937,2363,1739,1612,1577,1500,1467,1439,1373,1317,1238,1170,1035,978,939,702,652,567.

1.22 (t, J=7.3Hz , 3H) 1.55 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.60 (t, J=6.9Hz , 3H), 2.04 (dq, J=7.3, 9.3Hz , 2H), 2.58 - 2.75 (m, 4H), 3.42 (d, J=13.7Hz , 1H), 3.57 (d, J=13.7Hz , 1H), 4.05 - 4.13 (m, 2H), 4.28 - 4.46 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).IR (KBr) ;nu cm^{⁻¹}:3429, 2982, 2937, 2363, 1739, 1612, 1577, 1500, 1467, 1439, 1373, 1317, 1238, 1170, 1035, 978, 939, 702, 652, 567.

実施例 124

【0388】



【化 102】

Working Example 124

【0388】

【Chemical Formula 102】

【0389】

【0389】

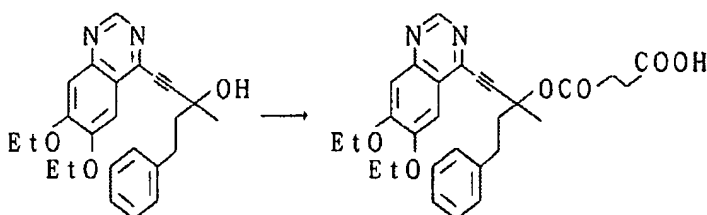
プロパルジリアルコール(3Y)(1.7g, 9.8mmol)とクロキナゾリン(2j)(2.5g, 9.8mmol)を、実施例 7 と同様に反応を行い、カップリング生成物(2.55g、6.5mmol、67%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ
ppm: 1.43-1.50(m, 3H), 1.53-1.60(m, 3H),
1.77(s, 3H), 2.21(dd, J=10.1, 6.9Hz, 2H),
2.99-3.09(m, 2H), 4.10-4.21(m, 2H),
4.23-4.32(m, 2H), 7.15-7.33(m, 6H),
7.39-7.41(m, 1H), 9.08(bs, 1H).

実施例 125

【0390】

【化 103】



【0391】

実施例 124 で得た生成物(950mg、2.43mmol)を無水コハク酸(500mg、5mmol)とエステル化 B 法にて反応を行い、目的物(642mg、1.31mmol、54%)を得た。

[puroparujiruarukooru] (3 Y) (1.7 g, 9.8mmol) With chloroquinazoline (2 j) (2.5 g, 9.8mmol), it reacted in same way as the Working Example 7, acquired coupling product (2.55 g, 6.5mmol, 67%).

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de
ppm: 1.43-1.50 (m, 3H), 1.53 - 1.60 (m, 3H), 1.77 (s, 3H),
2.21 (dd, J=10.1, 6.9Hz, 2H), 2.99 - 3.09(m, 2H), 4.10 -
4.21 (m, 2H), 4.23 - 4.32 (m, 2H), 7.15 - 7.33 (m, 6H), 7.39
- 7.41 (m, 1H), 9.08 (bs, 1H).

Working Example 125

【0390】

【Chemical Formula 103】

【0391】

product (950 mg, 2.43mmol) which is acquired with Working Example 124 succinic anhydride (500 mg, 5mmol) with itreacted with esterification method B, acquired object compound (642 mg, 1.31 mmol, 54%).

| | | |
|---------------|--|------|
| 白色結晶 | | |
| white crystal | | |
| mp. 123 | | 25°C |
| MP. 123 | | 25 * |

1.42(t, 3H, J=6.9Hz), 1.44(t, 3H, J=6.9Hz),
1.86(s, 3H), 2.30-2.38(m, 2H), 2.49-2.68(m, 5H),
2.80-2.95(m, 2H), 3.28-3.46(m, 1H),
4.25(q, J=6.9Hz, 2H), 4.28(q, J=6.9Hz, 2H),
7.13-7.35(m, 5H), 7.36(s, 1H), 7.54(s, 1H),
9.03(s, 1H).

1.42 (t, 3H, J=6.9Hz) 1.44 (t, 3H, J=6.9Hz), 1.86 (s, 3H),
2.30 - 2.38 (m, 2H), 2.49 - 2.68 (m, 5H), 2.80 - 2.95(m, 2H),
3.28 - 3.46 (m, 1H), 4.25 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.28 (q,
J=6.9Hz, 2H), 7.13 - 7.35 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.54(s,
1H), 9.03 (s, 1H).

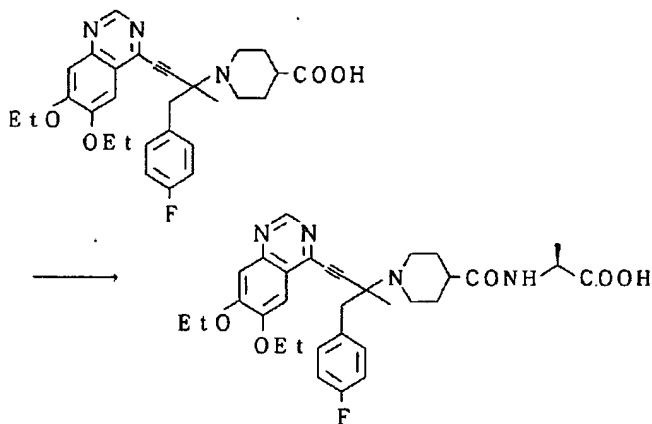
IR(KBr)

cm⁻¹: 3416, 2984, 2937, 2507, 2366, 2233, 1896, 1741, 1612, 1575, 1500, 1467, 1371, 1317, 1236, 1153, 1087, 1032, 933, 827, 748, 700, 567, 543, 412.

実施例 126

【0392】

【化 104】



Working Example 126

【0392】

[Chemical Formula 104]

【0393】

カルボン酸(実施例 79 で製造)(350mg、0.69mmol)、L-アラニンメチルエステル塩酸塩(96mg、0.69mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(133mg、0.69mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(93mg、0.69mmol)、トリエチルアミン(96 μ l、0.69mmol)を、ジクロロメタン(2ml)に溶解させ、12 時間室温で撹拌した。

反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アミド(310mg)を得た。

これ(250mg)を実施例 8 と同様に反応を行い、目的物(159mg、0.28mmol、50%)を収率で得た。

【0394】

【0393】

carboxylic acid (It produces with Working Example 79) (350 mg , 0.69mmol) , L-alanine methyl ester acetate (96 mg , 0.69mmol) , 1 - (3 -dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide acetate (133 mg , 0.69mmol) , 1 -hydroxybenzotriazole (93 mg , 0.69mmol) , melting triethylamine (96; μ l , 0.69mmol) , in dichloromethane (2 ml) , it agitated with 12 hour room temperature .

In reaction mixture it extracted with dichloromethane including ammonium chloride aqueous solution .

After washing organic layer with saturated saline , it dried with anhydrous sodium sulfate , removed solvent under vacuum .

residue was refined with silica gel column chromatography , amide (310 mg) was acquired.

This (250 mg) it reacted in same way as Working Example 8 , acquired object compound (159 mg , 0.28mmol , 50%) with yield .

【0394】

黄色結晶

yellow crystal

m. p. 162

1

72°C

| M.P. 162 | 1 | 72 * |
|--|---|--|
| m:1.20(d,J=7Hz,3H), 1.41(t,J=6.9Hz,3H), 1.50-1.90(m,4H), 3.40-3.58(m,1H), 4.25(q,J=6.9Hz,2H), 7.25(s,1H), 7.32-7.40(m,3H), 7.62-7.66(m,1H), 9.00(s,1H). | 1.35(s,3H), 1.42(t,J=6.9Hz,3H), 2.10-2.42(m,3H), 3.99-4.18(m,3H), 7.10(dd,J=8.9,8.9Hz,2H), 7.62-7.66(m,1H), 9.00(s,1H). | m:1.20 (d, J=7Hz , 3H), 1.35 (s, 3H), 1.41 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.42 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.50 - 1.90 (m, 4H), 2.10 - 2.42 (m, 3H), 3.40 - 3.58 (m, 1H), 3.99 - 4.18 (m, 3H), 4.25 (q, J=6.9Hz , 2H), 7.10 (dd, J=8.9, 8.9Hz , 2H), 7.25 (s, 1H), 7.32 - 7.40(m, 3H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 9.00 (s, 1H). |

IR(KBr)

cm⁻¹:3406,2984,2935,2812,2363,2214,1612,1498,1458,1396,1365,1305,1230,1157,1109,1043,958,933,854,825,653,569,424.

ν

IR (K

<sup>

2984,

2363,

1498,

1365,

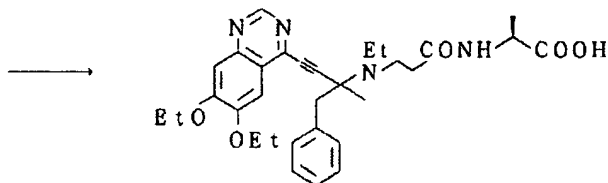
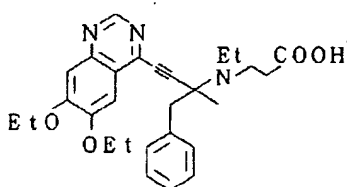
1157,

958, 9

653, 5

実施例 127

【0395】



【化 105】

Working Example 127

【0395】

[Chemical Formula 105]

【0396】

カルボン酸(実施例 60 で製造)(400mg、0.84mmol)、L-アラニンメチルエステル塩酸塩(117mg、0.84mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(161mg、0.84mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(114mg、0.84mmol)、トリエチルアミン(118 μl、0.84mmol)を、ジクロロメタン(2ml)に溶解させ、16 時間攪拌した。

反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。

【0396】

carboxylic acid (It produces with Working Example 60) (400 mg , 0.84mmol) , L-alanine methyl ester acetate (117 mg , 0.84mmol) , 1 - (3 -dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide acetate (161 mg , 0.84mmol) , 1 -hydroxybenzotriazole (114 mg , 0.84mmol) ,melting triethylamine (118;μ l , 0.84mmol) , in dichloromethane (2 ml) , 16 hours it agitated.

You poured ammonium chloride aqueous solution to reaction mixture , extracted with chloroform .

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アミド体(440mg)を得た。

これ(430mg)を実施例 8 と同様に反応を行い、目的物(106mg、0.19mmol、24%)を得た。

【0397】

With saturated saline after washing, drying organic layer with anhydrous sodium sulfate, it removed solvent under vacuum.

residue was refined with silica gel column chromatography, amide (440 mg) was acquired.

This (430 mg) it reacted in same way as Working Example 8, acquired object compound (106 mg, 0.19 mmol, 24%).

【0397】

| | | |
|-----------------------|----|-----|
| 単黄色結晶 | | |
| simple yellow crystal | | |
| m. p. 129 | 14 | 2°C |
| M.P. 129 | 14 | 2 * |

m: 1.13(t, J=6.9Hz, 3H), 1.19(t, J=5.8Hz, 3H), 1.35-1.45(m, 9H), 2.33-2.51(m, 2H), 2.80-3.0(m, 3H), 3.02-3.20(m, 2H), 3.22-3.38(m, 1H), 3.98-4.17(m, 3H), 4.25(q, J=7.0Hz, 2H), 7.19-7.30(m, 4H), 7.33(s, 1H), 7.34-7.40(m, 2H).

m: 1.13 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.19 (t, J=5.8Hz, 3H), 1.35 - 1.45 (m, 9H), 2.33 - 2.51 (m, 2H), 2.80 - 3.0 (m, 3H), 3.02 - 3.20 (m, 2H), 3.22 - 3.38 (m, 1H), 3.98 - 4.17 (m, 3H), 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H).

IR(KBr)

cm⁻¹: 3406, 2982, 2935, 2361, 2341, 2214, 1612, 1498, 1458, 1437, 1396, 1365, 1307, 1230, 1109, 1043, 933, 854, 763, 702, 669, 569, 420.

ν

IR (K

<sup>

2982,

2341,

1498,

1396,

1230,

933, 8

669, 5

合成例 19 4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(2f)の製造

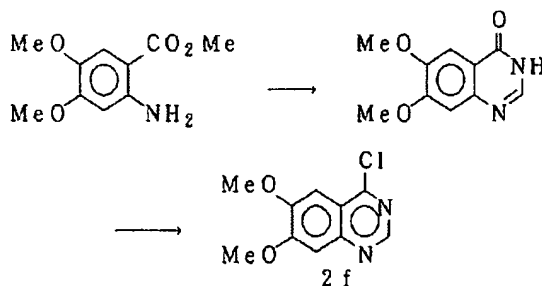
1)

【0398】

Production of synthesis example 19 4- chloro -6, 7-dimethoxy quinazoline (2 f)

1)

【0398】



【化 106】

[Chemical Formula 106]

[0399]

4,5-ジメトキシアントラニル酸メチルエステル (51.85g、264mmol)にホルムアミド(264ml)を加え、170 deg C で 10 時間反応させた。

冷却後水を加え、生成する沈殿物を濾過し、残渣を水で洗浄し、6,7-ジメトキシキナゾリン-4-オン(34.52g、63%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 3.87(s, 3H), 3.90(s, 3H), 7.13(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.98(s, 1H), 12.04(br s, 1H).

[0400]

2) 6,7-ジメトキシキナゾリン-4-オン (34.5g、167mmol) にトルエン (340ml) および POCl₃ (56.44g、368mmol)を加え 3 時間還流させた。

減圧下、溶媒を留去し氷水を加えた後、K₂CO₃を水層がアルカリ性になるまで加えクロロホルム(500ml×2)で抽出した。

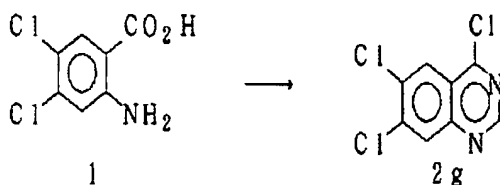
抽出液を濃縮し、残渣をエーテルで懸洗し標題化合物(31.09g、83%)を得た。

2f: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 4.07(s, 3H), 4.08(s, 3H), 7.34(s, 1H), 7.40(s, 1H), 8.87(s, 1H).

合成例 20 4,6,7-トリクロロキナゾリン(2g)の製造

[0401]

[化 107]



[0402]

文献記載の方法 (Synth. Commun. 1992, 22, 3067-3074)と同様な方法で 4,5-ジクロロアントラニル酸(1)を製造した(収率 85%)。

1(2g、11.7mmol)とホルムアミド(5ml)を 200 deg C で 12 時間加熱還流した。

反応液を水で希釈し生じた結晶を濾取し、減圧下乾燥し、結晶(3.7g)を得た。

[0399]

4 and 5 -dimethoxy methyl anthranilate ester 10 hours it reacted to (51.85 g, 264mmol) with 170 deg C including formamide (264 ml).

After cooling including water, precipitate which is formed was filtered, residue was washed with water, 6 and 7 -dimethoxy quinazoline -4- on (34.52 g, 63%) was acquired.

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm : 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H).

[0400]

2) 6 and 7 -dimethoxy quinazoline -4- on 3 hours reflux it did in (34.5 g, 167mmol) toluene (340 ml) and including POCl₃ (56.44 g, 368mmol).

Under vacuum , it removed solvent and after adding ice water , until water layer becomes alkalinity , it added K₂CO₃ and extracted with chloroform (500 ml X 2).

extracted liquid was concentrated, residue Kake washing was done with the ether and title compound (31.09 g, 83%) was acquired.

2 f: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm : 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.87 (s, 1H).

Production of synthesis example 20 4, 6, 7-trichloro quinazoline (2 g)

[0401]

[Chemical Formula 107]

[0402]

method which is stated in literature (Synthetic Communications (0039 - 7911, SYNCAV) 1992, 22, 3067 - 3074) with 4 and 5 -dichloro anthranilic acid (1) was produced with same method (yield 85%).

1 (2 g, 11.7mmol) with formamide (5 ml) 12 hour heating and refluxing was done with 200 deg C.

It diluted reaction mixture with water and it filtered crystal which it occurs, under vacuum dried, acquired crystal (3.7 g).

これをトルエン(20ml)混液としオキシ塩化リン(2.2ml、23.6mmol)を加え、4 時間加熱還流した。

減圧下、反応液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。

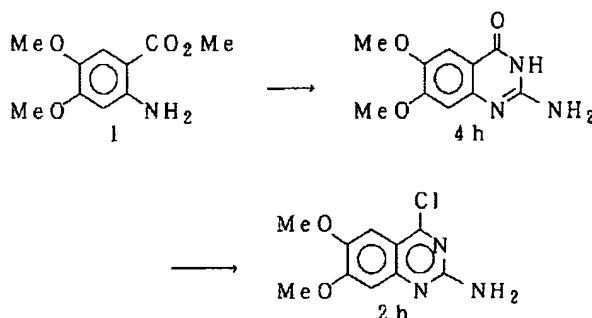
不溶物をセライトを用いて濾去した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、4,6,7-トリクロロキナゾリン(2g)(683mg、25%)を得た。

2g: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 250MHz) δ ppm:8.50(s,1H), 8.54(s,1H), 9.18(s,1H).

合成例 21 2-アミノ-4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(2h)の製造

【0403】

【化 108】



【0404】

1)4,5-ジメトキシアントラニル酸メチル(1)(2.11g、10.0mmol)のメタノール溶液(20ml)を還流下攪拌しながら H_2NCN (0.40g、9.5mmol)と濃塩酸(0.1ml)を2時間ごとに加え、計10回加えた。

濃塩酸(1.0ml)を加え、約30分間攪拌した後、氷冷した。

生成物を濾別し、冷水(10ml)、メタノール(10ml)、 Et_2O (10ml)で洗浄、減圧下乾燥し、2-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-オン(4h)(1.92g、86%)を得た。

【0405】

4h: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 250MHz) δ ppm:3.84(s,3H), 3.89(s,3H), 6.99(s,1H), 7.34(s,1H), 8.38(br s,2H), 12.70(br s,1H).

2)上記で得た化合物 4h(1.916g、8.62mmol)、 POCl_3 (13ml)、 Me_2NPh (0.26ml)を2時間還流後

It designated this as toluene (20 ml) mixed solution and 4 hours heating and refluxing it did including phosphorous oxychloride (2.2 ml , 23.6mmol).

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , poured sodium bicarbonate water solution ,extracted with chloroform .

After filtering insoluble matter making use of celite , organic layer was washed with saturated saline , solvent after drying and under vacuum was removed with sodium sulfate , 4, 6 and 7 -trichloro quinazoline (2 g) (683 mg , 25%) was acquired.

2 g: ^1H nmr (DMSO - d_6 , 250MHz);de ppm :8.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

Production of synthesis example 21 2- amino -4- chloro -6, 7-dimethoxy quinazoline (2 h)

【0403】

[Chemical Formula 108]

【0404】

1) While 4 and 5 -dimethoxy methyl anthranilate under reflux agitating methanol solution (20 ml) of the(1) (2.11 g, 10.0mmol), total 10 times it added H_2NCN (0.40 g, 9.5mmol) with concentrated hydrochloric acid (0.1 ml) in addition to every 2 hours .

Including concentrated hydrochloric acid (1.0 ml), approximately 30 min after agitating, the ice cooling it did.

It filtered product , cold water (10 ml), methanol (10 ml), washed with the Et_2O (10 ml), under vacuum dried, 2 -amino -6, 7-dimethoxy quinazoline -4- on acquired (4 h) (1.92 g, 86%).

【0405】

4 h: ^1H nmr (DMSO - d_6 , 250MHz);de ppm :3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.38 (br s, 2H), 12.70 (br s, 1H).

2) compound 4h which is acquired at description above (1.916 g, 8.62mmol), POCl_3 (13 ml), Me_2NPh

濃縮し、氷冷下氷水を残渣に加えた。

生成する固体を濾別し、10%Na₂CO₃水溶液-THF に分配し、THF 層を分離した。

水層を数回 THF で抽出し、合わせた抽出液を乾燥、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的とする 2-アミノ-4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(2h)(580mg、28%)を得た。

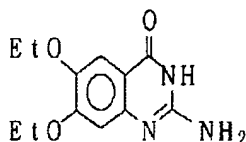
2h; ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm:3.99(s,3H), 4.00(s,3H), 5.06(br s,2H), 6.93(s,1H), 7.23(s,1H).

合成例 22 2-アミノ-4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリンの製造

1)

【0406】

【化 109】



【0407】

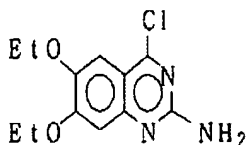
合成例 22 と同様な操作で反応を行ない、生成物を濾別し、これを 7%アンモニア水に懸濁させ、しばらく攪拌後、濾取、乾燥し、2-アミノ-6,7-ジエトキシキナゾロンを得た(収率 88%)。

¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm:1.34(t, J=7.2Hz, 3H), 1.36(t, J=7.2Hz, 3H), 4.02(q, J=6.9Hz, 2H), 4.09(q, J=6.9Hz, 2H), 6.16(br s, 2H), 6.66(s, 1H), 7.24(s, 1H), 11.80(br s, 1H).

2)

【0408】

【化 110】



【0409】

2-アミノ-6,7-ジエトキシキナゾロン(5.55g、

0.026 mol) was concentrated 2 hours reflux later, under ice cooling ice water was added to residue.

It filtered solid which it forms, distributed in 10% Na₂CO₃ aqueous solution -THF, separated THF layer.

It extracted water layer with several times THF, it dried and concentrated the extracted liquid which is adjusted.

residue was refined with silica gel column chromatography and 2-amino-4-chloro-6,7-dimethoxyquinazoline where it makes the objective (2 h) (580 mg, 28%) was acquired.

2 h; ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); δ ppm:3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.06 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

Production of synthesis example 22 2-amino-4-chloro-6,7-diethoxyquinazoline

1)

【0406】

【Chemical Formula 109】

【0407】

It reacted with operation of being similar to synthesis example 22, filtered product, suspension did this in 7% ammonia water, after agitating, it filtered, dried for a while, acquired 2-amino-6,7-diethoxyquinazolinone (yield 88%).

¹H nmr (DMSO-d₆, 300MHz); δ ppm:1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H), 4.02 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.09 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.16 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 11.80 (br s, 1H).

2)

【0408】

【Chemical Formula 110】

【0409】

2-amino-6,7-diethoxyquinazolinone (5.55 g, 22.25mmol), N,

22.25mmol)、N,N'-ジメチルアニリン(7ml)、POCl₃ (7.3ml、78.3mmol)をトルエン(100ml)に溶解し、2時間還流させた。

反応液を濃縮後、残渣に氷水、NaHCO₃水溶液を加えEtOAcで抽出(200ml×4)し、抽出液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄(300ml)した。

抽出液を乾燥、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする4-クロロ-6,7-ジエトキシキノザリン(370mg、6.2%)を得た。

【0410】

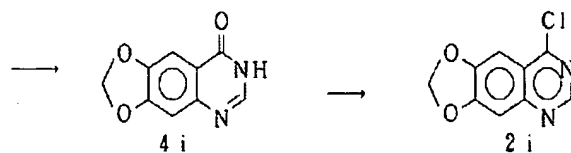
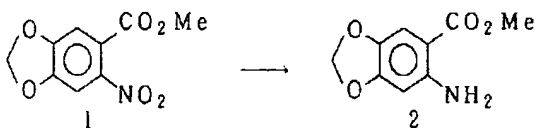
¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm:3.99(s,3H), 4.00(s,3H), 5.10(br s,2H), 6.93(s,1H), 7.23(s,1H).

¹³C NMR(CDCl₃, 75MHz) δ ppm:56.1,56.3,103.6,104.6,113.4,147.9,151.0,157.2,158.3,160.2

合成例 23 4-クロロ-6,7-メチレンジオキシキノザリン(2i)の製造

【0411】

【化 111】



【0412】

Methyl 4,5-methylenedioxy-2-Nitrobenzoate(1)(4.5g、20.0mmol)の MeOH(20ml)-EtOAc(40ml)溶液に10%パラジウムカーボン(170mg)を加え水素雰囲気下一晩撹拌した。

不溶物を濾過し、濾液を濃縮して 2(2.99g、定量的)を得た。

2: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm:3.82(s,3H), 5.73(br s,2H), 5.88(s,2H), 6.16(s,1H), 7.25(s,1H).

N*-dimethyl aniline (7 ml), it melted POCl₃ (7.3 ml , 78.3mmol) in toluene (100 ml) , 2 hours reflux did.

After concentrating, in residue extraction (200 ml X 4) to do reaction mixture with EtOAc including ice water , NaHCO₃ aqueous solution , extracted liquid you washed (300 ml) with saturated NaHCO₃ aqueous solution .

It dried extracted liquid , after concentrating refined with silica gel column chromatography , 4-chloro -6, 7-diethoxy quinazoline where it makes objective it acquired (370 mg , 6.2%).

【0410】

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz);de ppm :3.99 (s, 3H) , 4.00 (s, 3H) , 5.10 (br s, 2H) , 6.93 (s, 1H) , 7.23 (s, 1H) .

¹³C nmr (CDCl₃, 75MHz);de ppm :56.1, 56.3, 103 .6, 104.6, 113.4, 147.9, 151.0, 157.2, 158.3, 160.2

Production of synthesis example 23 4- chloro -6, 7-methylene dioxy quinazoline (2 i)

【0411】

【Chemical Formula 111】

【0412】

MeOH of methyl 4, 5-methylenedioxy-2- Nitrobenzoate (1) (4.5 g, 20.0mmol) (20 ml) -EtOAc overnight under hydrogen atmosphere itagitated in (40 ml) solution including 10% palladium carbon (170 mg) .

insoluble matter was filtered, filtrate was concentrated and 2 (2.99 g, quantitative) wereacquired.

2: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz);de ppm :3.82 (s, 3H) , 5.73 (br s, 2H) , 5.88 (s, 2H) , 6.16 (s, 1H) , 7.25 (s, 1H) .

[0413]

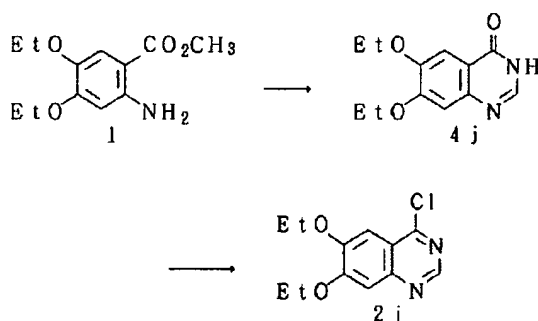
2 を合成例 19 と同様な操作を行ない 6,7-メチレンジオキシ-キナゾリン-4-オン(4i)(67%)および 4-クロロ-6,7-メチレンジオキシキナゾリン(2i)(16%)を得た。

4i: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 250MHz) δ ppm:6.20(s,2H), 7.12(s,1H), 7.41(s,1H), 7.98(s,1H), 12.20(br s,1H).

合成例 24 4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン 3 の合成

[0414]

[化 112]



[0415]

目的物 4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン(2j)は上に示す様に出発物質アントラニル酸メチルエステル体 1 から 2 段階の反応で合成した。

1)6,7-ジエトキシキナゾリン-4-オン(4j)の合成

アントラニル酸メチルエステル体 1(138g、0.59mol)にホルムアミド(763ml)を加え還流した。

3.5 時間後氷水(1.1 リットル)を加えて氷浴中で 1 時間攪拌した後、濾過して得られる残渣を氷水(1 リットル)で洗浄した後、トルエン(350ml×2)を加え残渣に含まれる水を共沸留去した。

減圧乾燥後 6,7-ジエトキシキナゾリン-4-オン(118g、87%)を得た。

[0416]

6,7-ジエトキシキナゾリン-4-オン(4j):

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm:1.38(t,J=6.9Hz,3H), 1.39(t,J=6.9Hz,3H), 4.13(t,J=6.9Hz,2H), 4.17(t,J=6.9Hz,2H), 7.11(s,1H), 7.43(s,1H), 7.96(s,1H), 12.03(s,1H).

[0413]

2 operation of being similar to synthesis example 19 was done and 6 and 7-methylene dioxy -quinazoline -4- on (4 i) (67%) and 4 -chloro -6, 7-methylene dioxy quinazoline (2 i) (16%) was acquired.

4 i: ^1H nmr (DMSO - d_6 , 250MHz);de ppm :6.20 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.20 (br s, 1H).

Synthesis of synthesis example 24 4- chloro -6, 7-diethoxy quinazoline 3

[0414]

[Chemical Formula 112]

[0415]

As shown on, it synthesized object compound 4- chloro -6, 7-diethoxy quinazoline (2 j) with reaction of starting substance methyl anthranilate ester 1 to 2 step .

1) 6 and 7 -diethoxy quinazoline -4- on synthesis of (4 j)

reflux it did in methyl anthranilate ester 1 (138 g, 0.59mol) including formamide (763 ml).

3.5 1 hour after agitating, filtering in ice bath including the ice water (1.1 liter) after hours , after washing residue which is acquiredwith ice water (1 liter), azeotropic distillation it did water which is included in the residue including toluene (350 ml X 2).

After 6 reduced pressure drying and 7 -diethoxy quinazoline -4- on (118 g, 87%) was acquired.

[0416]

6 and 7 -diethoxy quinazoline -4- on (4 j):

^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz);de ppm :1.38 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.39 (t, J=6.9Hz , 3H), 4.13 (t, J=6.9Hz , 2H), 4.17 (t, J=6.9Hz , 2H), 7.11 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.03 (s, 1H).

【0417】

2) 目的物 4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン(2j)の合成

6,7-ジエトキシキナゾリン-4-オン(4j)(206.47g、0.881mol)をトルエン(1.4 リットル)に懸濁させ、オキシ塩化リン(167ml)を室温下で滴下してトルエン(0.1 リットル)を加えた後、還流した。

2 時間後、過剰のオキシ塩化リンとトルエンを減圧留去し、残渣に氷水(1 リットル)を氷浴中でゆっくり加えた後、クロロホルム(2 リットル)で抽出した。

この抽出液を 10%Na₂CO₃ 水溶液(1 リットル×2)、飽和食塩水(1 リットル×2)で洗浄、乾燥(MgSO₄)、濃縮し粗結晶(247g)を得た。

【0418】

得られた粗結晶のクロロホルム溶液(600ml)に活性炭(5g)を加え 30 分間室温で攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、クロロホルム-メタノール系)と懸洗(溶媒:Hex-Et₂O 系)により精製して目的物 4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン(2j)(168.49g、76%)を得た。

4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン(2j):¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.57(t, J=6.9Hz, 3H), 1.58(t, J=6.9Hz, 3H), 4.28(q, J=6.9Hz, 2H), 4.29(q, J=6.9Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.37(s, 1H), 8.84(s, 1H).

合成例 25 4-クロロ-6,7-ジイソプロポキシキナゾリン(2k)の合成

【0419】

【化 113】

【0417】

2) Synthesis of object compound 4- chloro -6, 7-diethoxy quinazoline (2 j)

6 and 7 -diethoxy quinazoline -4- on suspension doing (4 j) (206.47 g, 0.881 mol) in toluene (1.4 liter), dripping phosphorous oxychloride (167 ml) under room temperature , after adding toluene (0.1 liter), the reflux it did.

2 hours later, phosphorous oxychloride and toluene of excess vacuum distillation were done, in residue ice water (1 liter) after adding slowly in ice bath , was extracted with chloroform (2 liter).

10% Na₂CO₃ aqueous solution (1 liter X 2), you washed this extracted liquid with saturated saline (1 liter X 2), drying (MgSO₄), concentrated and acquired crude crystal (247 g).

【0418】

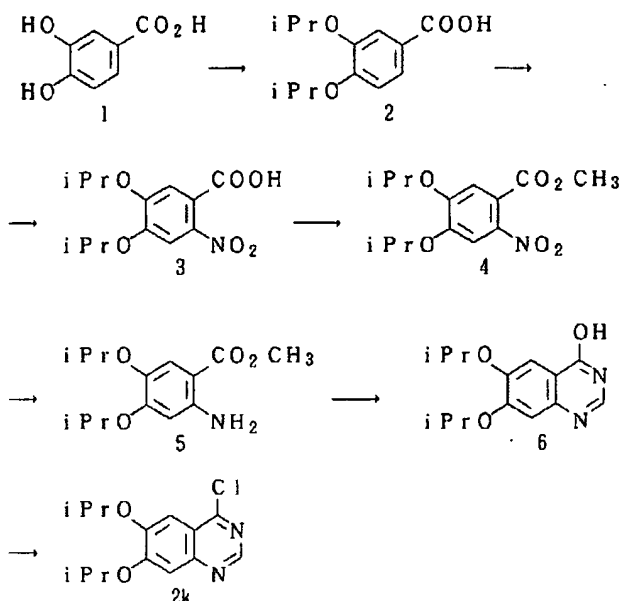
After agitating with 30 min room temperature including activated carbon (5 g), refining in the chloroform solution (600 ml) of crude crystal which it acquires silica gel column chromatography (solvent , chloroform -methanol system) with the Kake washing (solvent :Hex-Et₂O system), it acquired object compound 4- chloro -6, 7-diethoxy quinazoline (2 j) (168.49 g, 76%).

4 -chloro -6, 7-diethoxy quinazoline (2 j): ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); δ ppm : 1.57 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.58 (t, J=6.9Hz , 3H), 4.28 (q, J=6.9Hz , 2H), 4.29 (q, J=6.9Hz , 2H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

Synthesis of synthesis example 25 4- chloro -6, 7-diisopropoxy quinazoline (2 k)

【0419】

【Chemical Formula 113】



【0420】

上に示す様に出発物質 3,4-ジヒドロキシ安息香酸(1)から 6 工程で目的物を合成した。

以下に各々の工程の合成例を示す。

1)3,4-ジイソプロポキシ安息香酸(2)の合成

3,4-ジヒドロキシ安息香酸 1(10.9g、71mmol)のテトラヒドロフラン溶液(48ml)に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液(142ml、282mmol)を加えた中に 0 deg C 下でヨウ化イソプロピル(30g、177mmol)のテトラヒドロフラン溶液(48ml)を 20 分間で滴下した後、還流した。

【0421】

4 日後、反応溶媒中のテトラヒドロフランを減圧留去した後、ノルマルヘキサン(300ml)で洗浄した。

得られる水層に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル(600ml)で抽出、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)、濃縮の後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、クロロホルム-メタノール系)で精製し目的物 2(2.9g、17%)を得た。

3,4-ジイソプロポキシ安息香酸 2

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.36(d, J=6.1Hz, 12H),
4.51(dq, J=6.1, 6.1Hz, 1H),
4.62(dq, J=6.1, 6.1Hz, 1H),
6.93(d, J=8.5, 1H),

【0420】

As shown on, from starting substance 3, 4- dihydroxy benzoic acid (1) object compound was synthesized with 6 step .

synthesis example of each step is shown below.

1) 3 and 4 -diiso propoxy benzoic acid synthesis of (2)

3 and 4 -dihydroxy benzoic acid 1 while adding 2 normal sodium hydroxide water solution (142 ml , 282mmol) to tetrahydrofuran solution (48 ml) of (10.9 g , 71mmol),after under 0 deg C dripping tetrahydrofuran solution (48 ml) of isopropyl iodide (30 g , 177mmol) with 20 min , reflux it did.

【0421】

vacuum distillation after doing tetrahydrofuran of 4 days later and in reaction solvent , waswashed with n-hexane (300 ml).

In water layer which is acquired after making acidity including the concentrated hydrochloric acid , it extracted with ethylacetate (600 ml), washed with saturated saline , drying(MgSO₄), after concentration it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (solvent , chloroform -methanol system) and acquired object compound 2 (2.9 g , 17%).

3 and 4 -diiso propoxy benzoic acid 2

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz);de
ppm : 1.36 (d, J=6.1Hz , 12H), 4.51 (dq, J=6.1, 6.1Hz , 1H),
4.62 (dq, J=6.1, 6.1Hz , 1H), 6.93 (d, J=8.5, 1H), 7.65 (d, J=1.9Hz , 1H), 7.72 (dd, J=8.5, 1.9Hz , 1H).

7.65(d, J=1.9Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H).

[0422]

2) 4,5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸(3)の合成

3,4-ジイソプロポキシ安息香酸(2)(2.4g、10.0mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液中に-55~65 deg Cの温度内で、発煙硝酸(1ml)のジクロロメタン(20ml)溶液に無水硫酸第二スズ(1.4ml)のジクロロメタン溶液(20ml)を15分間で同時に滴下した。

30分後、氷水(100ml)をゆっくり加え、ジクロロメタン(300ml)で抽出し飽和食塩水(100ml)で洗浄、乾燥(MgSO₄)、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒クロロホルム-メタノール系)で精製し目的物 3(2.42g、80%)を得た。

4,5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸 3

¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ
ppm: 1.28-1.33(m, 12H), 4.68-4.76(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.57(s, 1H).

[0423]

3) 4,5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル(4)の合成

4,5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸(2.4g、8.4mmol)にメタノール(10ml)とジエチルエーテル(40ml)を加え、室温下でジメチルアミノピリジン(51.3mg、5mol%)とジシクロヘキシルカルボジイミド(1.91g、9.2mmol)を加え攪拌した。

5時間後、セライト濾過をして、ジエチルエーテルで洗い込んだ後、母液を10%Na₂CO₃水溶液(40ml)、飽和食塩水(20ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、クロロホルム-メタノール系)で精製し目的物 4(1.74g、69%)を得た。

[0424]

4,5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル(4)

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.36-1.44(m, 12H), 3.90(s, 3H), 4.59(dt, J=6.1Hz, 1H), 4.63(dt, J=6.1Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.46(s, 1H).

[0425]

J=1.9Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H).

[0422]

2) 4 and 5 -diiso propoxy -2- nitro benzoic acid synthesis of (3)

3 and 4 -diiso propoxy benzoic acid in dichloromethane (50 ml) solution of (2) (2.4 g, 10.0mmol) - inside temperature of 55 - 65 deg C, in dichloromethane (20 ml) solution of fuming nitric acid (1 ml) dichloromethane solution (20 ml) of anhydrous sulfuric acid second tin (1.4 ml) was dripped simultaneously with 15 min.

30 minutes later, it added ice water (100 ml) slowly, extracted with the dichloromethane (300 ml) and washed with saturated saline (100 ml), drying (MgSO₄), concentrated and itrefined residue which is acquired with silica gel column chromatography (solvent chloroform -methanol system) and acquired the object compound 3 (2.42 g, 80%).

4 and 5 -diiso propoxy -2- nitro benzoic acid 3

¹H nmr (DMSO -d₆, 300MHz); de
ppm: 1.28-1.33 (m, 12H), 4.68 - 4.76 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).

[0423]

3) 4 and 5 -diiso propoxy -2- nitro methyl benzoate ester synthesis of (4)

It agitated under room temperature dimethylamino pyridine (51.3 mg, 5mol %) with including dicyclohexyl carbodiimide (1.91 g, 9.2mmol) 4 and 5 -diiso propoxy -2- nitro benzoic acid in (2.4 g, 8.4mmol) methanol (10 ml) with including diethyl ether (40 ml).

5 hours later, doing celite filtration, you washed with diethyl ether and afterbeing packed, 10% Na₂CO₃ aqueous solution (40 ml), you washed mother liquor with saturated saline (20 ml), drying (MgSO₄) concentrated and residue which is acquired youacquired purified target compound 4 (1.74 g, 69%) with silica gel column chromatography (solvent, chloroform -methanol system).

[0424]

4 and 5 -diiso propoxy -2- nitro methyl benzoate ester (4)

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm: 1.36-1.44 (m, 12H), 3.90 (s, 3H), 4.59 (dt, J=6.1Hz, 1H), 4.63 (dt, J=6.1Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

[0425]

4)3,4-ジイソプロポキシアントラニル酸メチルエステル(5)の合成

4,5-ジイソプロポキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル(4)(1.32g,4.4mmol)のメタノール溶液(40ml)を窒素置換した後、パラジウム炭素(60mg)を加え、水素に置換して室温で激しく撹拌した。

7 時間後、セライト濾過をおこない、メタノールで洗い込んだ後、濾液を濃縮し目的物 5(1.18g、99%)を得た。

【0426】

3,4-ジイソプロポキシアントラニル酸メチルエステル(5)

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm:1.28(d,J=6.2Hz,6H), 1.36(d,J=6.2Hz,6H), 3.83(s,3H), 6.13(s,1H), 7.42(s,1H). 5)6,7-ジイソプロポキシキナゾリン-4-オン(6)の合成

4,5-ジイソプロポキシアントラニル酸メチルエステル(5)(1.4g、5.2mmol)にホルムアミド(10ml)を加えて還流した。

2 時間後、氷水(30ml)を加え、濾過して得られる残渣を氷水で洗い乾燥して目的物 6(876mg、64%)を得た。

【0427】

6,7-ジイソプロポキシキナゾリン-4-オン(6)

¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm:1.30(d,J=6.3Hz,6H), 1.33(d,J=6.3Hz,6H), 4.59(dt,J=6.3,6.3Hz,1H), 4.76(dt,J=6.3,6.3Hz,1H), 7.13(s,1H), 7.46(s,1H), 7.95(s,1H), 12.02(s,1H).

6)4-クロロ-6,7-ジイソプロポキシキナゾリン(2k)の合成

6,7-ジイソプロポキシキナゾリン-4-オン(876mg、3.34mmol)のトルエン(30ml)液中にオキシ塩化リン(7ml)を室温下で加えた後、還流した。

2 時間後、濃縮後、10%Na₂CO₃水溶液を加えクロロホルムで抽出し飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、ノルマルヘキサン-酢酸エチル)で精製して目的物 2k(577mg、61%)を得た。

【0428】

4-クロロ-6,7-ジイソプロポキシキナゾリン(2k)

4) 3 and 4 -diiso propoxy methyl anthranilate ester synthesis of (5)

Substituting in hydrogen 4 and 5 -diiso propoxy -2- nitro methyl benzoate ester nitrogen substitution after doing the methanol solution (40 ml) of (4) (1.32 g, 4.4mmol), including palladium-carbon (60 mg), it agitated extremely with room temperature .

7 hours later, it did celite filtration , washed with methanol and after being packed, it concentrated filtrate and acquired object compound 5 (1.18 g, 99%).

[0426]

3 and 4 -diiso propoxy methyl anthranilate ester (5)

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); δ ppm :1.28 (d, J=6.2Hz , 6H), 1.36 (d, J=6.2Hz , 6H), 3.83 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H). 5) 6 and 7 -diiso propoxy quinazoline -4- on synthesis of (6)

4 and 5 -diiso propoxy methyl anthranilate ester reflux it did in (5) (1.4 g, 5.2mmol) including formamide (10 ml).

2 hours later, including ice water (30 ml), filtering, you washed residue which is acquired with ice water and dried and acquired object compound 6 (876 mg , 64%).

[0427]

6 and 7 -diiso propoxy quinazoline -4- on (6)

¹H nmr (DMSO -d₆, 300MHz); δ ppm :1.30 (d, J=6.3Hz , 6H), 1.33 (d, J=6.3Hz , 6H), 4.59 (dt, J=6.3, 6.3Hz , 1H), 4.76 (dt, J=6.3, 6.3Hz , 1H), 7.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 12.02 (s, 1H).

6) 4 -chloro -6, 7-diiso propoxy quinazoline synthesis of (2 k)

6 and 7 -diiso propoxy quinazoline -4- on 6 after in toluene (30 ml) liquid of (876 mg , 3.34mmol) adding phosphorous oxychloride (7 ml) under room temperature , reflux it did.

Extracting with chloroform 2 hours later and after concentrating, including 10% Na₂CO₃ aqueous solution and washing with saturated saline , drying (MgSO₄), concentrating and refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (solvent , n-hexane -ethylacetate) it acquired object compound 2k (577 mg , 61%).

[0428]

4 -chloro -6, 7-diiso propoxy quinazoline (2 k)

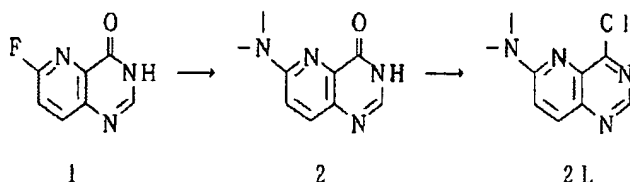
¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.46(d, J=6.1Hz, 6H), 1.48(d, J=6.1Hz, 6H), 4.72(dt, J=6.1, 6.1Hz, 1H), 4.76(dt, J=6.1, 6.1Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.44(s, 1H), 8.83(s, 1H).

[0429]

合成例 26 4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド[3,2-d]ピリミジン 2L の合成

[0430]

[化 114]



[0431]

目的物 4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド[3,2-d]ピリミジン(3)は上に示す様に出発物質 6-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン(1)から 2 段階で合成した。

(1)6-ジメチルアミノピリド(3,2-d)ピリミジン(2)の合成

W.A.Denny ら の 方 法 に 従 い (J.Med.Chem.1996,39,1823-1835)製造した 6-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン(1)(540mg、3.27mmol)に 50%ジメチルアミノ水溶液(7ml)、エタノール(50ml)を加えて封管して 100 deg C で攪拌した。

[0432]

4 時間後室温に戻し一晩放置した後、濃縮して 2(527mg)を得た。

6-ジメチルアミノピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン(2)

¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 3.13(s, 6H), 7.19(d, J=9.3Hz, 1H), 7.77(d, J=9.3Hz, 1H), 7.84(s, 1H).

[0433]

(2)4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド[3,2-d]ピリミジン(2L)の合成

6-ジメチルアミノピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン(2)(360mg、2.04mmol)にオキシ塩化リン(15ml)を加えて還流した。

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm: 1.46 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.48 (d, J=6.1Hz, 6H), 4.72 (dt, J=6.1, 6.1Hz, 1H), 4.76 (dt, J=6.1, 6.1Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).

[0429]

Synthesis of synthesis example 26 4- chloro -6-dimethylamino pyrido {3 and 2 -d } pyrimidine 2L

[0430]

[Chemical Formula 114]

[0431]

As shown on, from starting substance 6-fluoro pyrido {3 and 2 -d } pyrimidine -4- on (1) it synthesized object compound 4-chloro -6-dimethylamino pyrido {3 and 2 -d } pyrimidine (3) with 2 -stage .

3 and 2 -d*pyrimidine synthesis of (2)(1) 6 -dimethylamino pyrido

In accordance with method of W.A.Denny' and others (Journal of Medicinal Chemistry (0022 - 2623, JMC MAR) 1996, 39, 1823 - 1835) 6 -fluoro pyrido where it produces tube sealing doing in {3 and 2 -d } pyrimidine -4- on (1) (540 mg , 3.27mmol) 50% dimethylamino aqueous solution (7 ml), including ethanol (50 ml), it agitated with 100 deg C.

[0432]

You reset to 4 hours rear chamber warm and overnight after leaving, you concentrated and acquired 2 (527 mg).

6 -dimethylamino pyrido {3 and 2 -d } pyrimidine -4- on (2)

¹H nmr (DMSO -d₆, 300MHz); de ppm: 3.13 (s, 6H), 7.19 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.84 (s, 1H).

[0433]

(2) 4 -chloro -6-dimethylamino pyrido synthesis of {3 and 2 -d } pyrimidine (2 L)

6 -dimethylamino pyrido reflux it did in {3 and 2 -d } pyrimidine -4- on (2) (360 mg , 2.04mmol) including phosphorous oxychloride (15 ml).

30 分後過剰のオキシ塩化リンを減圧留去し、氷浴下でゆっくり氷水(100ml)を加えた。

EtOAc(200ml)で抽出して、洗浄(飽和食塩水)乾燥(Na_2SO_4)、濃縮して目的物 2L(203mg、51%)を得た。

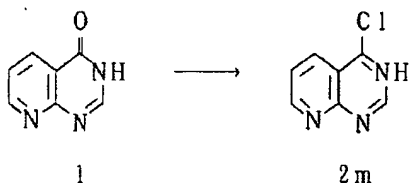
4-クロロ-6 ジメチルアミノピリド[3,2-d]ピリミジン(2L)

^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 3.25(s, 6H), 7.62(d, J=9.3Hz, 1H), 8.07(d, J=9.3Hz, 1H), 8.74(s, 1H).

合成例 27 4-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン(2m)の合成

【0434】

【化 115】

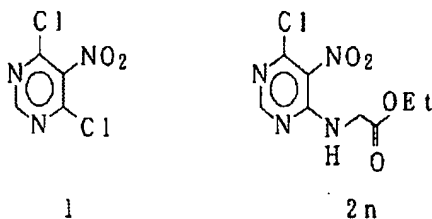


【0435】

R.K.Robins, G.H.Hitchings の方法に従い (J.Am.Chem.Soc., 77, 2256(1995)) 目的物 2m を合成した。4-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン(2m) ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 7.92(dd, J=8.3, 4.3Hz, 1H), 8.75(dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 9.30(s, 1H), 9.38(dd, J=4.3, 1.7Hz, 1H). 合成例 28 エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ピリミジルアミノアセテート(2n)の合成

【0436】

【化 116】



【0437】

W.R.Boon らの方法に従い (J.Chem.Soc. 96(1951)) 目的物エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ピリミジルアミノアセテート(2n)を合成

phosphorous oxychloride of excess of 30 minutes later vacuum distillation was done, the ice water (100 ml) was added slowly under ice bath.

Extracting with EtOAc (200 ml), washing (saturated saline) drying (Na_2SO_4), concentrating, itacquired object compound 2L (203 mg, 51%).

4-chloro-6dimethylamino pyrido {3 and 2-d} pyrimidine (2 L)

^1H nmr (DMSO - d_6 , 300MHz); δ ppm : 3.25 (s, 6H), 7.62 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).

Synthesis of synthesis example 27 4- chloro pyrido {2 and 3-d} pyrimidine (2 m)

【0434】

【Chemical Formula 115】

【0435】

In accordance with method of R.K.Robins, G.H.Hitchings (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT), 77 and 2256 (1995) object compound 2m were synthesized. 4-chloro pyrido {2 and 3-d} pyrimidine (2 m) ^1H nmr (DMSO - d_6 , 300MHz); δ ppm : 7.92 (dd, J=8.3, 4.3Hz, 1H), 8.75 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), synthesis of 9.38 (dd, J=4.3, 1.7Hz, 1H). synthesis example 28 ethyl 4- chloro -5-amino -6-pyrimidinyl amino acetate (2 n)

【0436】

【Chemical Formula 116】

【0437】

Journal of the Chemical Society (JCSIA) 96 (1951) object compound ethyl 4- chloro -5-amino -6-pyrimidinyl amino acetate (2 n) were synthesized. In method of W.R.Boon and

した。

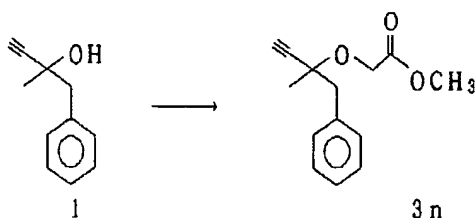
エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ピリミジルアミノアセテート(2n)

¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.19(t, J=7.1Hz, 3H), 4.13(q, J=7.1Hz, 2H), 4.19(d, J=5.7Hz, 2H), 8.49(s, 1H), 8.82(t, J=7.1Hz, 1H).

合成例 29 アセチレン体 3n の合成

【0438】

【化 117】



【0439】

60%NaH(1.4g、34.4mmol)を THF で洗浄し、THF(10ml)の懸濁液とした中に 1(1.38g、8.61mmol)の THF 溶液(10ml)を室温下で滴下した。

10 分間攪拌の後、ブromo酢酸(1.79g、12.9mmol)の THF 溶液(10ml)を室温下で滴下した。

更に THF(15ml)を加えて懸濁状態のまま攪拌した。

2 日後、H₂O(60ml)を加えて Et₂O(30ml)で洗浄した後、水層を希硫酸で pH2 とし、EtOAc100ml で抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥(Na₂SO₄)濃縮し、2 のカルボン酸体の粗結晶(2.04g)を得た。

【0440】

得られた粗結晶(640mg)のメタノール溶液(8ml)中にトリメチルシリルジアゾメタン、10%ヘキサン溶液(14ml)を滴下した。

これを濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(eluent:Hex/EtOAc=10/1)で精製し、目的物 3n(505mg、80%)を得た。

アセチレン体 3n;

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.42(s, 3H),

others to follow

ethyl 4- chloro -5-amino -6-pyrimidyl amino acetate (2 n)

¹H nmr (DMSO -d₆, 300MHz); de ppm : 1.19 (t, J=7.1Hz , 3H), 4.13 (q, J=7.1Hz , 2H), 4.19 (d, J=5.7Hz , 2H), 8.49 (s, 1H), 8.82 (t, J=7.1Hz , 1H).

Synthesis of synthesis example 29 acetylene body 3 n

【0438】

[Chemical Formula 117]

【0439】

60% NaH (1.4 g, 34.4mmol) was washed with THF , while making suspension of the THF (10 ml), THF solution (10 ml) of 1 (1.38 g, 8.61mmol) was dripped under room temperature .

10 min agitation later, THF solution (10 ml) of bromoacetic acid (1.79 g, 12.9mmol) was dripped under room temperature .

Furthermore while it was a suspension state including THF (15 ml) it agitated.

After washing with Et₂O (30 ml) 2 days later, including H₂O (60 ml), it designated water layer as pH 2 with dilute sulfuric acid , extracted with EtOAc100ml .

You washed extracted liquid with saturated saline , drying (Na₂SO₄) concentrated, acquired crude crystal (2.04 g) of carboxylic acid of 2.

【0440】

trimethylsilyl diazomethane , 10%hexane solution (14 ml) was dripped in methanol solution (8 ml) of crude crystal (640 mg) which it acquires.

After concentrating this, it refined with silica gel column chromatography (eluent:Hex/EtOAc=10/1), acquired the object compound 3n (505 mg , 80%).

acetylene body 3 n;

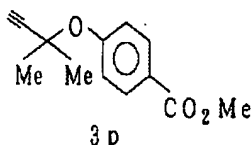
¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de

2.53(s,1H), 2.97(d,J=13.2Hz,1H),
 3.10(d,J=13.2Hz,1H), 3.75(s,3H),
 4.24(d,J=10.8Hz,1H), 4.29(d,J=10.8Hz,1H),
 7.26-7.34(m,5H).

合成例 30 アセチレン化合物 3p の製造

【0441】

【化 118】



【0442】

Methyl 4-hydroxybenzoate(2.10g、13.8mmol)の CH₃ CN 溶液 (30ml) を氷冷下 攪拌し、DBV(2.7ml、17.9mmol)、CuCl₂ · 2H₂ O(2.5mg、0.014mmol) を加え次いで 3-Chloro-3-methyl-1-butyne(1.84g、17.9mmol) の CH₃ CN 溶液(8ml)を 20 分以上かけて滴下した。

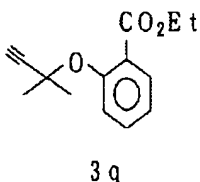
室温まで昇温し、一晩放置した後、CuCl₂ · 2H₂ O(6mg) および 3-Chloro-3-methyl-1-butyne(0.5ml)を加え室温で 1.5 時間攪拌した。

反応液を濃縮し、残渣を 1N HCl 水溶液(30ml)とトルエン(50ml)に分配し、有機層を 1N HCl 水溶液(30ml × 2)、10%Na₂ CO₃ 水溶液(30ml × 2)、飽和食塩水(30ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧下溶媒を留去し、目的とするアセチレン 3p(2.93g、定量的)を得た。

3p: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.69(s, 6H), 2.62(s, 1H), 3.88(s, 3H), 7.24(d, J=8.9Hz, 2H), 7.97(d, J=8.9Hz, 2H). 合成例 31 アセチレン化合物 3q の製造

【0443】

【化 119】



ppm : 1.42 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.97 (d, J=13.2Hz , 1H), 3.10 (d, J=13.2Hz , 1H), 3.75 (s, 3H), 4.24 (d, J=10.8Hz , 1H), 4.29 (d, J=10.8Hz , 1H), 7.26 - 7.34 (m, 5H).

Production of synthesis example 30 acetylene compound 3p

【0441】

【Chemical Formula 118】

【0442】

under ice cooling it agitated CH₃ CN solution (30 ml) of methyl 4- hydroxybenzoate (2.10 g, 13.8mmol), 3 -Chloro-3- methyl-1- butyne 20 min or greater applying CH₃ CN solution (8 ml) of (1.84 g, 17.9mmol) next DBV (2.7 ml , 17.9mmol), including CuCl₂ · 2H₂ O (2.5 mg , 0.014mmol) , it dripped.

temperature rise it did to room temperature , 1.5 hours it agitated with room temperature overnight after leaving, including CuCl₂ · 2H₂ O (6 mg) and 3 -Chloro-3- methyl-1- butyne (0.5 ml).

reaction mixture was concentrated, residue 1 N HCl water solution (30 ml) with was distributed in toluene (50 ml), organic layer 1 N HCl water solution (30 ml X 2), 10% Na₂ CO₃ aqueous solution (30 ml X 2), was washed with saturated saline (30 ml), solvent after drying (MgSO₄) and under vacuum was removed, acetylene 3p (2.93 g, quantitative) which is made objective was acquired.

3 p: ¹H nmr (CDCl₃ , 300MHz); δ ppm : 1.69 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.24 (d, J=8.9Hz , 2H), 7.97 (d, J=8.9Hz , 2H). synthesis example 31 acetylene compound 3q

【0443】

【Chemical Formula 119】

【0444】

出発物質としてサリチル酸エチルを用い上記合成例と同様な操作を行なった。

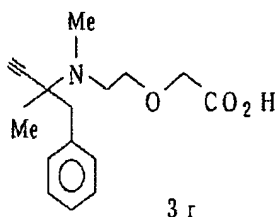
粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=1:0→6/1)で精製し目的とするアセチレン 3q(1.95g、72%)を得た。

3q: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.39(t, J=7.2Hz, 3H), 1.68(s, 6H), 2.57(s, 1H), 4.35(q, J=7.2Hz, 2H), 7.09(dd, J=1.1, 7.6Hz, 1H), 7.36-7.43(m, 1H), 7.58(dd, J=1.1, 8.3Hz, 1H), 7.75(dd, J=1.8, 7.7Hz, 1H).

合成例 32 アミノアセチレン 3r の製造

【0445】

【化 120】



【0446】

NaH(435mg、10.9mmol、60% in mineral oil)を乾燥ヘキサンで洗浄し、DMF(5ml)を加え氷浴上撹拌した。

合成例 14 で製造したアミノアセチレン 3h(591mg、2.72mmol)の THF 溶液(2ml)を加えた後、 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (567mg、4.08mmol)を滴下し一晩室温で撹拌した。

減圧下溶媒を留去し、10%クエン酸水溶液に反応液をあけた。

生成物を CH_2Cl_2 (20ml \times 2)で抽出し、抽出液を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮すると目的物 3r の DMF 溶液(79wt%)が得られた(210mg、換算収率 22%)。

【0447】

3r: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.41(s, 3H), 2.54(s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.93(d, J=12.7Hz, 1H), 2.92-3.18(m, 2H), 3.27(d, J=12.7Hz, 1H), 3.81(m, 2H), 4.14(2d, J=17.5Hz, 2H), 7.27-7.40(m, 5H).

【0444】

As starting substance operation of being similar to above-mentioned synthesis example making use of ethyl salicylate was done.

crudely purified product was refined with silica gel column chromatography (hexane :EtOAc=1:0*6/1) and acetylene 3q (1.95 g, 72%) which is made objective was acquired.

3 q: ^1H nmr (CDCl_3), 300MHz ; δ ppm :1.39 (t, J=7.2Hz , 3H), 1.68 (s, 6H), 2.57 (s, 1H), 4.35 (q, J=7.2Hz , 2H), 7.09 (dd, J=1.1, 7.6Hz , 1H), 7.36 -7.43 (m, 1H), 7.58 (dd, J=1.1, 8.3Hz , 1H), 7.75 (dd, J=1.8, 7.7Hz , 1H).

Production of synthesis example 32 amino acetylene 3r

【0445】

【Chemical Formula 120】

【0446】

You washed NaH (435 mg , 10.9mmol , 60% in mineral oil) with dry hexane , on ice bath you agitated including DMF (5 ml).

After adding THF solution (2 ml) of amino acetylene 3h (591 mg , 2.72mmol) which is produced with the synthesis example 14, it dripped $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (567 mg , 4.08mmol) and agitated with overnight room temperature .

solvent under vacuum was removed, reaction mixture was opened to 10%citric acid aqueous solution .

When product is extracted with CH_2Cl_2 (20 ml X 2), extracted liquid is concentrated drying (Na_2SO_4), DMF solution (79 wt%) of object compound 3r acquired (210 mg , conversion yield 22%).

【0447】

3 r: ^1H nmr (CDCl_3), 300MHz ; δ ppm :1.41 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.93 (d, J=12.7Hz , 1H), 2.92 - 3.18 (m, 2H), 3.27 (d, J=12.7Hz , 1H), 3.81 (m, 2H), 4.14 (2 d, J=17.5Hz , 2H), 7.27 - 7.40 (m, 5H).

合成例 33 アセチレン 3s の製造

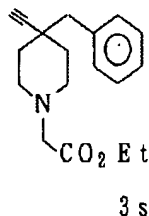
Production of synthesis example 33 acetylene 3s

【0448】

【0448】

【化 121】

【Chemical Formula 121】



【0449】

【0449】

下記スキームに従い製造した。

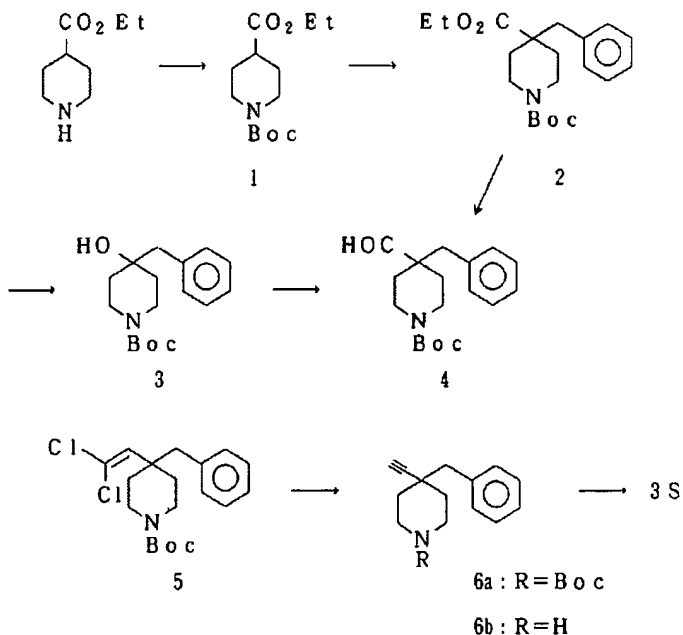
It produced in accordance with below-mentioned scheme .

【0450】

【0450】

【化 122】

【Chemical Formula 122】



【0451】

【0451】

1) Ethyl 4-piperidinecarboxylate (4.45 g, 28.3 mmol) および Et_3N (4.7 ml, 34.0 mmol) の THF 溶液 (50 ml) を氷浴上攪拌し、 $(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$ (6.80 g, 31.1 mmol) および DMAP (73 mg) を加え、室温で一晩放置した。

1) Ethyl 4-piperidinecarboxylate (4.45 g, 28.3 mmol) and on ice bath it agitated THF solution (50 ml) of the $\text{Et}_{\text{sub}3}\text{N}$ (4.7 ml, 34.0 mmol), overnight it left with room temperature $(t\text{-BuOCO})_{\text{sub}2}\text{O}$ (6.80 g, 31.1 mmol) and including DMAP (73 mg).

反応液を濃縮し、水 (50 ml) および EtOAc (100 ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N 塩酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮

It concentrated reaction mixture, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 1N hydrochloric acid solution, continuously sequential it washed organic layer with saturated aqueous sodium bicarbonate solution water (50 ml) and

し目的物 1 を薄茶色油状物として得た(7.22g、99%)。

【0452】

1: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.0Hz, 3H), 1.46(s, 9H), 1.52-1.70(m, 2H), 1.80-1.95(m, 2H), 2.43(t, J=3.9, 11.0Hz, 1H), 2.84(m, 2H), 4.01(br d, J=12.8Hz, 2H), 4.14(q, J=7.0Hz, 2H).

2) 上記 1 の THF 溶液(40ml)を-65 deg C に冷却し、1M の Lithium bis(trimethylsilyl)amide THF 溶液(14.7ml、14.7mmol)を滴下した。

40 分後、ベンジルブロミド(1.67ml、14.1mmol)を滴下し、-65 deg C で 30 分撹拌後、ゆっくりと室温まで昇温した。

反応液を 0 deg C に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え反応を停止させ、濃縮した。

残渣を水(40ml)-EtOAc(40ml)に分配し、水層を EtOAc(30ml)で抽出した。

有機層を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=9:1)で精製し 2 を得た(4.23g、91%)。

【0453】

2: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.18(t, J=7.1Hz, 3H), 1.44(s, 9H), 1.32-1.65(m, 4H), 2.09(br d, J=12.7Hz, 2H), 2.70-2.90(m, 2H), 2.82(s, 2H), 3.80-4.00(m, 2H), 4.10(q, J=7.1Hz, 2H), 7.00-7.10(m, 2H), 7.18-7.30(m, 3H).

3) 2 のトルエン溶液(20ml)を-65 deg C に冷却し、1.1M の DIBAL-toluene 溶液(8.0ml、8.77mmol)を滴下した。

5 分後希塩酸を加え、室温でしばらく撹拌した。

有機層を乾燥(Na_2SO_4)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するとアルデヒド 4(381mg、17%)およびアルコール 3(306mg、14%)が生成物として得られた。

【0454】

4: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.44(s, 9H), 1.40-1.66(m, 4H), 1.93(br d, J=13.7Hz, 2H), 2.78(s, 2H), 2.85(br t, J=12.7Hz, 2H), 3.87(br d, J=13.2Hz, 2H), 7.02-7.10(m, 2H),

including EtOAc (100 ml), drying (Na_2SO_4), concentrated and it acquired object compound 1 (7.22 g, 99%) as pale brown oil.

【0452】

1: ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz); de ppm: 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.52 - 1.70 (m, 2H), 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.43(t, J=3.9, 11.0Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.01 (br d, J=12.8Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.0Hz, 2H).

2) THF solution (40 ml) description above 1 - was cooled in 65 deg C, the Lithium bis (trimethylsilyl) amide THF solution (14.7 ml, 14.7mmol) of 1 M was dripped.

40 minutes later, it dripped benzyl bromide (1.67 ml, 14.1mmol), - with 65 deg C after 30minutes agitating, temperature rise made slow to room temperature.

It cooled reaction mixture in 0 deg C, stopping reaction including saturated NH_4Cl aqueous solution, it concentrated.

residue water (40 ml) -EtOAc was distributed in (40 ml), water layer was extracted with EtOAc (30 ml).

organic layer drying (Na_2SO_4), after concentrating residue was refined with silica gel column chromatography (hexane :EtOAc=9 : 1) and 2 was acquired (4.23 g, 91%).

【0453】

2: ^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz); de ppm: 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.32 - 1.65 (m, 4H), 2.09 (br d, J=12.7Hz, 2H), 2.70 - 2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 3.80 - 4.00 (m, 2H), 4.10 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.18 - 7.30 (m, 3H).

3) toluene solution (20 ml) of 2 - was cooled in 65 deg C, DIBAL-toluene solution (8.0 ml, 8.77mmol) of 1.1 M was dripped.

Including dilute hydrochloric acid of 5 min later, it agitated for a while with the room temperature.

When organic layer drying (Na_2SO_4) is concentrated, residue is refined with silica gel column chromatography, aldehyde 4 (381 mg, 17%) and alcohol 3 (306 mg, 14%) it acquired as the product.

【0454】

4: ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz); de ppm: 1.44 (s, 9H), 1.40 - 1.66 (m, 4H), 1.93 (br d, J=13.7Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.85 (br t, J=12.7Hz, 2H), 3.87 (br d, J=13.2Hz, 2H), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 7.18 -

7.18-7.35(m,3H), 9.57(s,1H).

3: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.46(s,9H), 1.40-1.50(m,4H), 2.72(s,2H), 3.33-3.58(m,4H), 3.40(s,2H), 7.12-7.32(m,5H).

【0455】

4) アルコール 3(306mg, 1.4mmol), NaBr(430mg, 4.2mmol) および 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxide(25mg)のジクロロメタン(6ml)-飽和 NaHCO₃ 水溶液(10ml)の混合溶液を氷浴上攪拌し、これに 5%NaOCl 水溶液(2ml)を滴下した。

10 分後 EtOH(0.5ml)を加えた後、有機層を分離し、水層をジクロロメタン(10ml)で抽出した。

抽出液を MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、アルデヒド 2 を得た(287mg, 68%)。

【0456】

5)(EtO)₂ P(O)CCl₃ (J.Am.Chem.Soc.,1947,69,1002)(766mg, 3.0mmol)の THF(4ml)-Et₂O(6ml)溶液を-100 deg C に冷却し、1.61M の n-BuLi ヘキサン溶液(1.8ml, 2.9mmol)を滴下した。

これにアルデヒド 2(378mg, 1.25mmol)の THF(2.5ml)-Et₂O(2.5ml)溶液を滴下し、反応混合物を 5 時間かけて室温まで昇温した後、15 分間還流させた。

反応混合物を-30 deg C に冷却し、NH₄Cl 水溶液を加え、EtOAc(20ml × 2)で抽出した。

抽出液を乾燥(Na₂SO₄)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジクロロ体 5 を得た(414mg, 48%)。

5: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.45(s,9H), 1.22-1.52(m,2H), 1.98(br d, J=12.4Hz, 2H), 1.75-1.93(m,2H), 2.83(s,2H), 3.82-4.00(m,2H), 5.59(s,1H), 7.07-7.17(m,2H), 7.20-7.35(m,3H).

【0457】

6) 氷冷下、5(394mg, 1.1mmol)の THF 溶液(10ml)に 1.6M の n-BuLi ヘキサン溶液(1.52ml, 2.43mmol)を滴下し、ゆっくりと室温まで昇温し

7.35 (m, 3H), 9.57 (s, 1H).

3: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm: 1.46 (s, 9H), 1.40 - 1.50 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 3.33 - 3.58 (m, 4H), 3.40(s, 2H), 7.12 - 7.32 (m, 5H).

【0455】

4) alcohol 3 (306 mg, 1.4mmol), NaBr (430 mg, 4.2mmol) and 4-Hydroxy-2,2*,6,6*-tetramethylpiperidine-N-oxide dichloromethane of (25 mg) (6 ml)-saturated NaHCO₃ aqueous solution mixed solution of (10 ml) on ice bath was agitated, 5% NaOCl aqueous solution (2 ml) was dripped to this.

After adding EtOH (0.5 ml) of 10 min later, organic layer was separated, water layer was extracted with dichloromethane (10 ml).

extracted liquid was dried on MgSO₄, solvent under vacuum was removed, residue was refined with silica gel column chromatograph, aldehyde 2 was acquired (287 mg, 68%).

【0456】

5) THF of (EtO)₂P(O)CCl₃ (Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863, JACSAT), 1947, 69 and 1002) (766 mg, 3.0mmol) (4 ml) -Et₂O (6 ml) solution -was cooled in 100 deg C, n-BuLi hexane solution (1.8 ml, 2.9mmol) of 1.61 M was dripped.

THF of aldehyde 2 (378 mg, 1.25mmol) (2.5 ml) -Et₂O it dripped (2.5 ml) solution in this, 5 hours applied reaction mixture and temperature rise after doing, 15 min reflux it did to room temperature.

- It cooled reaction mixture in 30 deg C, it extracted with EtOAc (20 ml X 2) including NH₄Cl aqueous solution.

extracted liquid drying (Na₂SO₄) was concentrated, residue was refined with silica gel column chromatography, dichloro body 5 was acquired (414 mg, 48%).

5: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm: 1.45 (s, 9H), 1.22 - 1.52 (m, 2H), 1.98 (br d, J=12.4Hz, 2H), 1.75 - 1.93 (m, 2H), 2.83(s, 2H), 3.82 - 4.00 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 7.20 - 7.35 (m, 3H).

【0457】

6) It dripped n-BuLi hexane solution (1.52 ml, 2.43mmol) of 1.6 M to THF solution (10 ml) of under ice cooling, 5 (394 mg, 1.1mmol), temperature rise made slow to room

た。

反応混合液に NH_4Cl 水溶液を加え反応を停止し、生成物をヘキサン-EtOAc 混合液で抽出した。

抽出液を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、6a を得た。

6a を EtOAc(0.5ml) に溶解し、氷冷下 4N HCl/EtOAc 溶液(2ml)を加え、10 分間攪拌した。

室温でさらに 1 時間攪拌後、 Et_2O (4ml)を加え生成する沈殿物を濾取し、6b $\cdot\text{HCl}$ を白色粉末結晶として得た(210mg, 81%)。

6b $\cdot\text{HCl}$: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 1.70-1.95(m, 4H), 2.81(s, 2H), 2.86(s, 1H), 3.00-3.20(m, 2H), 3.22-3.35(m, 2H), 7.27(m, 5H), 9.12(br s, 1H), 9.30(br s, 1H).

【0458】

7) 6b $\cdot\text{HCl}$ (203mg, 0.86mmol), K_2CO_3 (178mg, 1.29mmol), $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (114 μl , 1.03mmol) のトルエン混合溶液(5ml)を室温で 2 時間攪拌した。

K_2CO_3 (178mg)を加え、一晚室温に放置した後、不溶物を濾別した。

濾液を濃縮し、残渣に NaHCO_3 飽和水溶液(10ml)および EtOAc(10ml)を加えた。

有機層を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的とするアセチレン 3s を油状物質として得た(130mg, 53%)。

3s: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.78(m, 4H), 2.24(s, 1H), 2.51(2dt, $J=3.5, 11.3\text{Hz}$, 2H), 2.76(s, 2H), 2.81(m, 2H), 3.21(s, 2H), 4.18(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.16-7.32(m, 5H).

合成例 34 アセチレン化合物 3t の製造

【0459】

【化 123】

temperature .

Reaction was stopped in reaction mixture including NH_4Cl aqueous solution , product was extracted with hexane -EtOAc mixed solution .

extracted liquid was concentrated drying (Na_2SO_4), 6 a were acquired.

It melted 6 a in EtOAc (0.5 ml) , 10 min it agitated including the under ice cooling 4N HCl /EtOAc solution (2 ml) .

It filtered precipitate which is formed furthermore 1 hour agitation later , including Et_2O (4 ml) with room temperature , it acquired 6 b $\cdot\text{HCl}$ (210 mg , 81%) as white powder crystal .

6 b $\cdot\text{HCl}$: ^1H nmr (DMSO - d_6 , 300MHz); δ ppm : 1.70-1.95 (m, 4H) , 2.81 (s, 2H) , 2.86 (s, 1H) , 3.00 - 3.20 (m, 2H) , 3.22 - 3.35 (m, 2H) , 7.27 (m, 5H) , 9.12 (br s, 1H) , 9.30 (br s, 1H) .

【0458】

7) 6 b $\cdot\text{HCl}$ (203 mg , 0.86mmol) , K_2CO_3 (178 mg , 1.29mmol) , toluene mixed solution (5 ml) of $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (114 μl , 1.03mmol) 2 hours was agitated with room temperature .

Including K_2CO_3 (178 mg) , after leaving in overnight room temperature , insoluble matter was filtered.

filtrate was concentrated , NaHCO_3 saturated aqueous solution (10 ml) and EtOAc (10 ml) was added to residue .

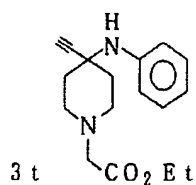
Drying (Na_2SO_4) , it concentrated organic layer , refined residue with silica gel column chromatography and it acquired acetylene 3s which is made objective (130 mg , 53%) as oil .

3 s : ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz); δ ppm : 1.26 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) , 1.58 - 1.78 (m, 4H) , 2.24 (s, 1H) , 2.51 (2 dt, $J=3.5, 11.3\text{Hz}$, 2H) , 2.76 (s, 2H) , 2.81 (m, 2H) , 3.21 (s, 2H) , 4.18 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) , 7.16 - 7.32 (m, 5H) .

Production of synthesis example 34 acetylene compound 3t

【0459】

【Chemical Formula 123】

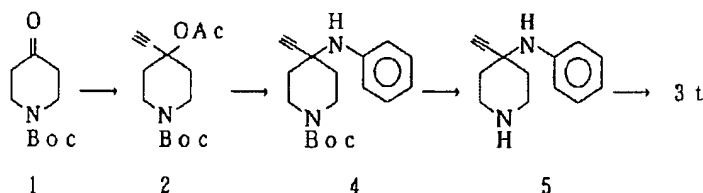


[0460]

下記スキームに従い製造した。

[0461]

[化 124]



[0462]

1) 出発物質として N-(t-Butoxycarbonyl)-4-piperidone(1)を用い合成例 7、8 と同様な操作で 2(定量的)および 4 を粗精製物として得た。

2: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.46(s, 9H), 1.93(2ddd, $J=3.9, 9.4, 13.2\text{Hz}$, 2H), 2.07(s, 3H), 2.15-2.25(m, 2H), 2.67(s, 1H), 3.34(2ddd, $J=3.6, 9.7, 13.5\text{Hz}$, 2H), 3.72(m, 2H).

[0463]

2)粗精製である 4(1.08g)の Et_2O 溶液(1ml)を氷浴上攪拌し、4N HCl/ EtOAc 溶液(4ml)を滴下した。

室温でしばらく攪拌した後、生成物 5 を濾取した。

この粗精製物(890mg)、 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (0.61ml, 5.5mmol)および K_2CO_3 (2.2g、15.9mmol)をトルエン(10ml)に懸濁させ、70~80 deg C で 4 時間攪拌した。

反応混合物を放冷後、水(40ml)、 EtOAc (40ml)を加え、有機層を分離した。

水層を EtOAc (15ml)で抽出し、抽出液を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ

[0460]

It produced in accordance with below-mentioned scheme .

[0461]

[Chemical Formula 124]

[0462]

1) As starting substance it acquired 2 (quantitative) and 4 with operation of beingsimilar to synthesis example 7, 8 N-(t-Butoxycarbonyl) - 4 -piperidone making use of (1) as crudely purified product .

2: ^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz); de ppm : 1.46 (s, 9H), 1.93 (2 ddd, $J=3.9, 9.4, 13.2\text{Hz}$, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 3.34 (2 ddd, $J=3.6, 9.7, 13.5\text{Hz}$, 2H), 3.72 (m, 2H).

[0463]

2) Et_2O solution (1 ml) of 4 (1.08 g) which are a crude purification on ice bath was agitated, 4 N HCl / EtOAc solution (4 ml) were dripped.

After agitating for a while with room temperature , product 5 was filtered.

this crudely purified product (890 mg), $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (0.61 ml , 5.5mmol) and suspension doing K_2CO_3 (2.2 g, 15.9mmol) in toluene (10 ml) , 4 hours it agitated with 70 - 80 deg C.

reaction mixture after cooling, water (40 ml) , including EtOAc (40 ml) , the organic layer was separated.

water layer was extracted with EtOAc (15 ml) , extracted liquid was concentrateddrying (Na_2SO_4) .

residue was refined with silica gel column chromatography

サン:EtOAc=4:1→1:1)で精製し、目的物であるアセチレン 3tを得た(460mg, 1からの収率 37%)。

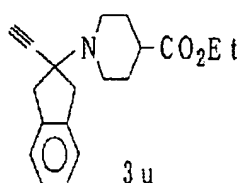
【0464】

3t: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.28(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.93(2ddd, $J=3.7, 10.6, 13.5\text{Hz}$, 2H), 2.22(m, 2H), 2.49(s, 1H), 2.66(2ddd, $J=2.6, 10.5\text{Hz}$, 2H), 2.82(m, 2H), 3.25(s, 2H), 4.19(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.79(m, 1H), 6.94(m, 2H), 7.18(m, 2H).

合成例 35 アセチレン 3u

【0465】

【化 125】

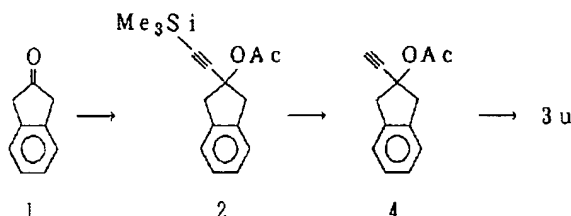


【0466】

下記スキームに従い製造した。

【0467】

【化 126】



【0468】

1) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10.12g, 27.2mmol)を減圧下 140 deg C で 4 時間攪拌しながら乾燥した。

これに室温で THF(70ml)を加え、1 時間攪拌した。

一方、トリメチルシリルアセチレン (3.84ml, 27.2mmol)の THF 溶液(20ml)をドライアイス-EtOH 浴で冷却し、1.6M の n-BuLi ヘキサン溶液(16.9ml, 27.0mmol)を滴下し、ゆっくりと室温まで昇温した。

この溶液を上記の方法で調製し、-65 deg C に冷却した CeCl_3 THF 懸濁液に滴下し、30 分間攪拌

(hexane :EtOAc=4 : 1 *1:1), acetylene 3t which is a object compound was acquired (yield 37% from 460 mg , 1).

【0464】

3 t: ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz); de ppm : 1.28 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.93 (2 ddd, $J=3.7, 10.6, 13.5\text{Hz}$, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.66 (2 ddd, $J=2.6, 10.5\text{Hz}$, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 4.19 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.18 (m, 2H).

synthesis example 35 acetylene 3u

【0465】

[Chemical Formula 125]

【0466】

It produced in accordance with below-mentioned scheme .

【0467】

[Chemical Formula 126]

【0468】

1) While 4 hours agitating $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10.12 g, 27.2mmol) with 140 deg C under the vacuum , it dried.

In this 1 hour it agitated with room temperature including THF (70 ml).

On one hand, it cooled THF solution (20 ml) of trimethylsilyl acetylene (3.84 ml , 27.2mmol) in dry ice -EtOH bath, dripped n- BuLi hexane solution (16.9 ml , 27.0mmol) of 1.6 M, temperature rise made slow to room temperature .

It manufactured this solution with above-mentioned method , - it dripped to CeCl_3 THF suspension which was

した。

この懸濁液にインダノン(3.30g、25.0mmol)の THF 溶液(9ml)を滴下し、1 時間攪拌後、無水酢酸(3.1ml、32.4mmol)を加えた。

反応液をゆっくりと室温まで昇温し、一晩放置した後、NH₄Cl 水溶液を加え濃縮した。

生成物を EtOAc で抽出し、抽出液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮した。

残渣を短いシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=4/1)に付し、2 を含む油状物質を得た。

これを THF(20ml)に溶解し、1M n-Bu₄NF THF 溶液(1ml、1.0mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応溶液に飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、生成物を EtOAc(50ml)で抽出した。

抽出液を乾燥(Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=15:1→9:1)で精製し、4 を結晶性固体として得た(1.71g、34%)。

【0469】

4: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 2.02(s, 3H), 2.57(s, 1H), 3.56(2d, J=17.5Hz, 2H), 3.58(2d, J=17.5Hz, 2H), 7.21(s, 4H).

2) 出発物質として 4 と Ethyl 4-piperidinecarboxylate を用い合成例 8 と同様な操作を行ない目的物 3u を白色粉末結晶として得た(収率 20%)。

3u: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.72-1.90(m, 3H), 1.94-2.02(m, 2H), 2.16(s, 1H), 2.28-2.48(m, 3H), 2.93(m, 2H), 3.15(d, J=14.7Hz, 2H), 3.27(d, J=14.7Hz, 2H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 7.10-7.25(m, 4H).

合成例 36 アセチレン 3v

【0470】

【化 127】

cooled in 65 deg C, 30 min agitated.

THF solution (9 ml) of indanone (3.30 g, 25.0mmol) was dripped to this suspension, 1 hour agitation later, acetic anhydride (3.1 ml, 32.4mmol) was added.

temperature rise it designated reaction mixture as slow to room temperature, it concentrated overnight after leaving, including NH₄Cl aqueous solution.

It extracted product with EtOAc, washed extracted liquid with the saturated NaHCO₃ aqueous solution, drying (Na₂SO₄), concentrated.

residue it attached on short silica gel column chromatography (hexane :EtOAc=4/1), it acquired oil which includes 2.

It melted this in THF (20 ml), 1 hour it agitated with room temperature including 1 M n-Bu₄NF THF solution (1 ml, 1.0mmol).

In reaction solution product was extracted with EtOAc (50 ml) including the saturated NH₄Cl aqueous solution.

Drying (Na₂SO₄), it concentrated extracted liquid, refined residue with silica gel column chromatography (hexane :EtOAc=15:1→9:1), it acquired 4 (1.71 g, 34%) as crystalline solid.

【0469】

4: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm: 2.02 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 3.56 (2d, J=17.5Hz, 2H), 3.58 (2d, J=17.5Hz, 2H), 7.21 (s, 4H).

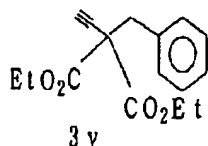
2) As starting substance it did operation of being similar to synthesis example 8 and making use of 4 and Ethyl 4-piperidinecarboxylate it acquired object compound 3u (yield 20%) as the white powder crystal.

3 u: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm: 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.72 - 1.90 (m, 3H), 1.94 - 2.02 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.28- 2.48 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.15 (d, J=14.7Hz, 2H), 3.27 (d, J=14.7Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.10 - 7.25 (m, 4H).

synthesis example 36 acetylene 3v

【0470】

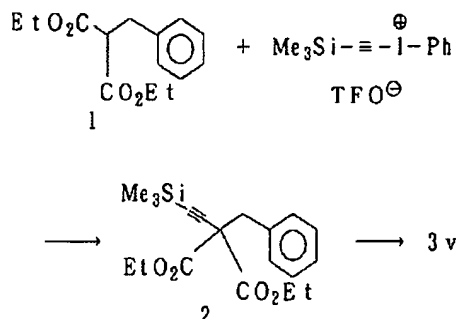
【Chemical Formula 127】



【0471】

下記スキームに従い製造した。

【化 128】



1) Diethyl Benzylmalonate (1.00g、4.0mmol) の THF 溶液 (40ml) に t-BuOK (494mg、4.4mmol) を加え室温で 30 分間攪拌後、氷-メタノール浴で冷却した。

[(Trimethylsilyl)ethynyl (phenyl)iodoniumTriflate (J. Org. Chem. 1991, 56, 3912) の方法に従い製造) (1.80g、4.0mmol) の THF 溶液 (20ml) を加え室温で 3 時間攪拌した。

水-CH₂Cl₂ で分配し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、Diethyl benzyl [(trimethylsilyl)ethynyl]malonate (2) を得た。

【0472】

2: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.16 (s, 9H), 1.23 (t, J=7.1Hz, 6H), 3.38 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.1Hz, 4H), 7.12-7.36 (m, 5H).

2) 上記 2 を含水 THF (10ml) に溶解し、1M の n-Bu₄NF THF 溶液 (0.1ml、0.1mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。

EtOAc (30ml) と飽和 NH₄Cl 水溶液 (30ml) を加え、有機層を分離、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする 3v を得た (390mg、1 より収率 32%)。

【0471】

It produced in accordance with below-mentioned scheme .

【Chemical Formula 128】

1) In THF solution (40 ml) of Diethyl Benzylmalonate (1.00 g, 4.0mmol) with room temperature 30 min agitation later, it cooled with ice -methanol bath including t-BuOK (494 mg , 4.4mmol).

3 hours it agitated with room temperature including THF solution (20 ml) of { (Trimethylsilyl) ethynyl } (phenyl) iodoniumTriflate (Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH) in accordance with method of 1991, 56 and 3912 production) (1.80 g, 4.0mmol).

It distributed with water -CH₂Cl₂, drying (Na₂SO₄), concentrated the organic layer, residue attached on silica gel column chromatography, acquired Diethyl benzyl { (trimethylsilyl) ethynyl } malonate (2).

【0472】

2: ¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); δ ppm : 0.16 (s, 9H), 1.23 (t, J=7.1Hz, 6H), 3.38 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.1Hz, 4H), 7.12 - 7.36 (m, 5H).

2) It melted description above 2 in containing water THF (10 ml), 1 hour it agitated with room temperature including n-Bu₄NF THF solution (0.1 ml , 0.1 mmol) of 1 M.

EtOAc (30 ml) with including saturated NH₄Cl aqueous solution (30 ml), it separated organic layer, drying (Na₂SO₄), concentrated, refined residue with silica gel column chromatography, it acquired 3v which are made objective

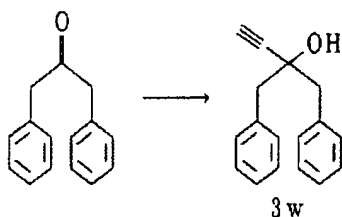
32%)。

3v: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm:1.25(t, J=7.1Hz, 6H), 2.52(s, 1H), 3.41(s, 2H), 4.23(q, J=7.1Hz, 4H), 7.16-7.34(m, 5H).

合成例 37

【0473】

【化 129】



【0474】

ジベンジルケトン(2.1g、10mmol)に 0.5M エチルマグネシウムクロリド THF 溶液(24ml、12mmol)を加え、撹拌した。

塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

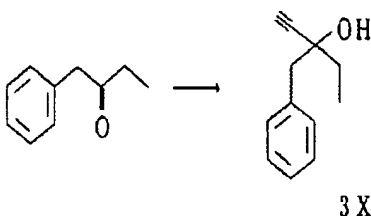
減圧下溶媒を留去し、目的物 3w(2.28g、9.7mmol、97%)を得た。

3w: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm:2.49(s, 1H), 3.02(s, 4H), 7.27-7.38(m, 10H).

合成例 38

【0475】

【化 130】



【0476】

1-フェニル-2-ブタノン(2.96g、20mmol)の THF(3ml)溶液を 0.5M エチルマグネシウムクロリド THF 溶液(60ml、30mmol)に滴下した。

反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄

(From 390 mg, 1 yield 32%).

3 v: ^1H nmr (CDCl_3), 300MHz); de ppm :1.25 (t, J=7.1Hz, 6H), 2.52 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 4.23 (q, J=7.1Hz, 4H), 7.16 - 7.34 (m, 5H).

synthesis example 37

【0473】

【Chemical Formula 129】

【0474】

It agitated in dibenzyl ketone (2.1 g, 10mmol) including 0.5 Methinyl magnesium chloride THF solution (24 ml, 12mmol).

You poured ammonium chloride aqueous solution, with ethylacetate after extracting, washed the organic layer with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent under vacuum was removed, object compound 3w (2.28 g, 9.7mmol, 97%) was acquired.

3 w: ^1H nmr (CDCl_3), 250MHz); de ppm :2.49 (s, 1H), 3.02 (s, 4H), 7.27 - 7.38 (m, 10H).

synthesis example 38

【0475】

【Chemical Formula 130】

【0476】

1-phenyl-2-butanone THF (3 ml) solution of (2.96 g, 20mmol) was dripped to 0.5 Methinyl magnesium chloride THF solution (60 ml, 30 mmol).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including ammonium chloride aqueous solution, with the saturated

後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0477】

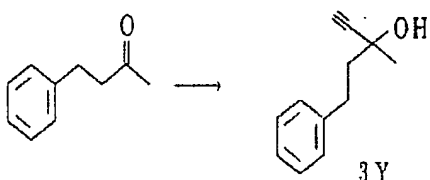
目的物 3x(3.18g, 18.3mmol, 91%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.11(t, J=7.4Hz, 3H), 1.74(q, J=7.4Hz, 2H), 2.46(s, 1H), 2.88(d, J=13.2Hz, 1H), 3.00(d, J=13.2Hz, 1H), 7.25-7.50(m, 5H).

合成例 39

【0478】

【化 131】



【0479】

ベンジルアセトン(7.4g, 50mmol)の THF(20ml)溶液を 0.5M エチルマグネシウムクロライド THF 溶液(110ml, 55mmol)に滴下した。

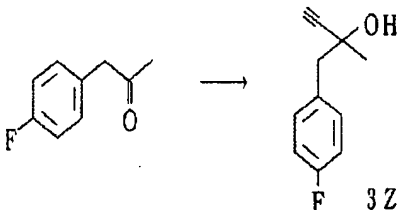
反応液に 1N HCl を注ぎ、有機層を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、プロパルジールアルコール 3Y(8.8g, 0.05mol 定量的)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.55(s, 3H), 1.94-2.03(m, 2H), 2.51(s, 1H), 2.83-2.90(m, 2H), 7.16-7.32(m, 5H).

合成例 40

【0480】

【化 132】



【0481】

4-フルオロフェニルアセトン(250mg, 1.64mmol)の THF(3ml)溶液に 0.5M エチルマグネシウム

saline after washing, dried organic layer with sodium sulfate, removed solvent under vacuum.

【0477】

object compound 3x (3.18 g, 18.3mmol, 91%) was acquired.

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.11 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.74 (q, J=7.4Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.00 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.25 - 7.50 (m, 5H).

synthesis example 39

【0478】

【Chemical Formula 131】

【0479】

THF (20 ml) solution of benzyl acetone (7.4 g, 50mmol) was dripped to 0.5 Methinyl magnesium chloride THF solution (110 ml, 55mmol).

1 N HCl was poured to reaction mixture, organic layer with ethylacetate after extracting, was washed with saturated saline, solvent after drying and under vacuum was removed with sodium sulfate, [puoparujiruarukooru] 3 Y (8.8 g, 0.05mol quantitative) were acquired.

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.55 (s, 3H), 1.94 - 2.03 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.83 - 2.90 (m, 2H), 7.16 - 7.32 (m, 5H).

synthesis example 40

【0480】

【Chemical Formula 132】

【0481】

4 -fluorophenyl acetone 0.5 Methinyl magnesium chloride THF solution (3.5 ml, 1.75mmol) were added to THF (3 ml)

クロライド THF 溶液(3.5ml、1.75mmol)を加えた。

反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、プロパルジリアルコール 3Z と原料の混合物(215mg、NMR 比 3:1、57%)を得た。

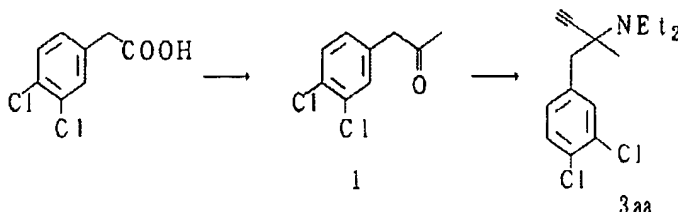
¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.54(s, 3H), 2.47(s, 1H), 2.89(d, J=13.4Hz, 1H), 2.98(d, J=13.4Hz, 1H), 6.97-7.06(m, 2H), 7.26-7.32(m, 2H).

合成例 41

以下の方法で 2 を合成した。

【0482】

【化 133】



【0483】

1) 3,4-ジクロロフェニル酢酸(20.0g、97.5mmol)の 1,2-ジクロロエタン(100ml)溶液にチオニルクロリド(11.8g、99.2mmol)と DMF 一滴を加え、3 時間加熱還流したのち減圧下濃縮し油状物質 23.3g を得た。

金属マグネシウム(2.56g、107mmol)、エタノール(2ml)THF(30ml)混液に四塩化炭素(0.2ml)を加えた後、マロン酸ジエチルエステル(16.8g、105mmol)のエタノール(10ml)THF(8ml)溶液を加えた。

次いで先に得た油状物質(23.3g)の THF(10ml)溶液を氷冷下滴下し、室温で 2 時間攪拌した。

これに氷冷下、2N 硫酸水溶液(50ml)、水(20ml)を加え、攪拌した後、油層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出後、合わせて飽和食塩水で洗浄し減圧下溶媒を留去した。

これに酢酸(24ml)、水(16ml)、濃硫酸(3ml)を加え加熱還流(115 deg C~145 deg C、8 時間)した。

solution of (250 mg, 1.64mmol).

In reaction mixture after extracting organic layer with ethylacetate including the ammonium chloride aqueous solution, you washed with saturated saline, removed solvent after drying and under vacuum with sodium sulfate, [puroparujiruarukooru] acquired 3 Z and mixture (215 mg, nmr ratios 3: 1, 57%) of starting material.

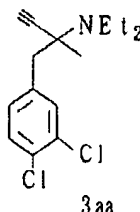
¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.54 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.89 (d, J=13.4Hz, 1H), 2.98 (d, J=13.4Hz, 1H), 6.97 - 7.06 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 2H).

synthesis example 41

2 was synthesized with method below.

【0482】

【Chemical Formula 133】



【0483】

1) 3 and 4 -dichlorophenyl acetic acid after 3 hours heating and refluxing making 1 and 2 -dichloroethane (100 ml) solution of (20.0 g, 97.5mmol) thionyl chloride (11.8 g, 99.2mmol) with including DMF one drop, under vacuum it concentrated and acquired oil 23.3g.

metal magnesium (2.56 g, 107mmol), after adding carbon tetrachloride (0.2 ml) to ethanol (2 ml) THF (30 ml) mixed solution, ethanol (10 ml) THF (8 ml) solution of diethyl malonate ester (16.8 g, 105mmol) was added.

Next, under ice cooling it dripped THF (10 ml) solution of oil (23.3 g) which is acquired first, 2 hours agitated with room temperature.

After agitating under ice cooling, 2N sulfuric acid water solution (50 ml), including water (20 ml), oil layer was separated in this, water layer with ethylacetate after extracting, was washed together with saturated saline and solvent under vacuum was removed.

heating and refluxing (115 deg C~145 deg C, 8-hour) in this acetic acid (24 ml), water (16 ml), including concentrated sulfuric acid (3 ml).

反応液をエーテルで抽出し、20%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,4-ジクロロフェニルアセトン(1)(15.3g、91mmol、収率 94%)を得た。

【0484】

2)3,4-ジクロロフェニルアセトン(1)(1.28g、7.6mmol)に氷冷下、0.5M エチルマグネシウムクロライド THF 溶液(16ml、8mmol)を滴下し、次いで無水酢酸(0.82ml、8.6mmol)を滴下した。

反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下濃縮し油状物質(1.55g)を得た。

上と同様の操作で 3,4-ジクロロフェニルアセトン(7g、41.8mmol)から油状物質 8.1g を得た。

【0485】

この油状物質を合わせ、THF(100ml)に溶解させ、ジエチルアミン(20ml、193mmol)、塩化銅(I)(200mg、2mmol)を加え加熱還流した。

反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後減圧下溶媒を留去した。

残渣をカラムクロマトグラフィーで洗浄し、プロパルジルアミン 3aa(1.74g、6.2mmol、収率 12%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.11(t, J=7.2Hz, 6H), 1.24(s, 3H), 2.32(s, 1H), 2.71-2.79(m, 5H), 2.98(d, J=13.2Hz, 1H), 7.15(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.39(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43(d, J=1.8Hz, 1H).

合成例 42

【0486】

【化 134】

reaction mixture was extracted with ether, after washing with 20% sodium hydroxide water solution, organic layer after drying solvent under vacuum was removed with the anhydrous sodium sulfate.

It refined residue with silica gel column chromatography, 3 and 4 -dichlorophenyl acetone acquired with the(1) (15.3 g, 91mmol, yield 94%).

【0484】

2) 3 and 4 -dichlorophenyl acetone under ice cooling, 0.5Methynyl magnesium chloride THF solution (16 ml, 8mmol) was dripped to (1) (1.28 g, 7.6mmol), acetic anhydride (0.82 ml, 8.6mmol) was dripped next.

In reaction mixture after extracting with ethylacetate including ammonium chloride aqueous solution, you washed organic layer in order of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, saturated saline, under vacuum concentrated and acquired oil (1.55 g).

With operation of being similar to on 3 and 4 -dichlorophenyl acetone oil 8.1g was acquired from (7 g, 41.8mmol).

【0485】

It adjusted this oil, melted in THF (100 ml), heating and refluxing it did the diethylamine (20 ml, 193mmol), including copper (I) chloride (200 mg, 2mmol).

reaction mixture was extracted with ethylacetate, after washing solvent under vacuum was removed with ammonium chloride aqueous solution.

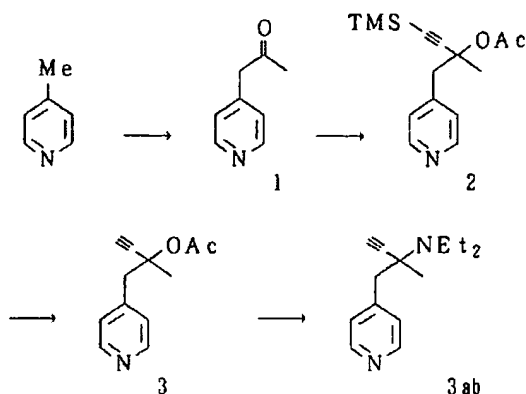
residue was washed with column chromatography, [puroparujiruamin] 3 aa (1.74 g, 6.2mmol, yield 12%) were acquired.

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de ppm: 1.11 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.24 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.71 - 2.79 (m, 5H), 2.98 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.8Hz, 1H).

synthesis example 42

【0486】

【Chemical Formula 134】



【0487】

上記ルートにしたがって、アミノアセチレン(3ab)を合成した。

次に示す。

1) J. Org. Chem. 22, 939 (1957), C. Osuch, R. Levine, の記述にしたがって、4-ピリジルアセトン(1)を合成した。

すなわち、4-ピコリン(23.9g、257mmol)のエーテル(300ml)溶液にメチルリチウム(1.5M in Et₂O、170ml、255mmol)を滴下した。

これにメチルアセテート(9.5g、128mmol)のエーテル(20ml)溶液を滴下し、1h 加熱還流した。

反応液に水を加え、エーテル、酢酸エチルの順に抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=9:1)で分離精製し、4-ピリジルアセトン(1)(2.7g、20mmol、15%)を得た。

【0488】

1: ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.22(s, 3H), 3.73(s, 2H), 7.13-7.16(m, 2H), 8.55-8.58(m, 2H).

2) トリメチルシリルアセチレン(3.65ml、25.8mmol)の THF(20ml)溶液に nBuLi(1.66M in Hexane 15.6ml、25.9ml)を-78 deg C にて滴下した。

これを 3 塩化セリウム 7 水和物(10.38g、28mmol)を減圧下 2 時間 140 deg C で加熱乾燥したものに-78 deg C にて滴下した。

この溶液に 1(2.69g、20mmol)を加え、1 時間攪

【0487】

Following to above-mentioned root, it synthesized amino acetylene (3 ab).

It shows next.

1) Journal of Organic Chemistry (0022 - 3263, JOCEAH) 22, 939 (1957), following to description of C. Osuch, R. Levine, , 4 -pyridyl acetone it synthesized (1).

methyl lithium (1.5 M in Et₂O, 170ml, 255mmol) was dripped to ether (300 ml) solution of namely, 4- picoline (23.9 g, 257mmol).

It dripped ether (20 ml) solution of methyl acetate (9.5 g, 128mmol) to this, 1 h heating and refluxing did.

In reaction mixture it extracted in order of ether, ethylacetate including water, with saturated saline after washing, dried organic layer together with anhydrous sodium sulfate, removed solvent under vacuum.

residue separation and purification was done with silica gel column chromatography (chloroform * chloroform : methanol = 9 : 1), 4 -pyridyl acetone (1) (2.7 g, 20mmol, 15%) was acquired.

【0488】

1: ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); δ ppm : 2.22 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 7.13 - 7.16 (m, 2H), 8.55 - 8.58 (m, 2H).

2) In THF (20 ml) solution of trimethylsilyl acetylene (3.65 ml, 25.8mmol) nBuLi (1.66 M in Hexane 15.6ml, 25.9ml) - was dripped with 78 deg C.

This 3 cerium chloride heptahydrate (10.38 g, 28mmol) with 2 hours 140 deg C under vacuum - were dripped to those which thermal drying are done with 78 deg C.

1 hour after agitating, acetic anhydride (2.3 ml, 24mmol)

拌した後、無水酢酸(2.3ml、24mmol)を加えた。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane:AcOEt4:1 → 1:1)にて分離精製して2(0.9g、3.3mmol、16%)を得た。

【0489】

2: ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 0.15(s, 9H), 1.68(s, 3H), 2.12(s, 3H), 3.06(d, J=13.2Hz, 1H), 3.29(d, J=13.2Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 8.51-8.55(m, 2H).

3) 2(0.9g, 3.3mmol)の THF(10ml)溶液に nBu₄NF(1M in THF, 0.8ml, 0.8mmol)を加え室温で3.5時間攪拌した。

反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、3を含む残渣(700mg)を得た。

これを精製せずに次の反応に用いた。

【0490】

3: ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.69(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.62(s, 1H), 3.13(d, J=13.3Hz, 1H), 3.27(d, J=13.3Hz, 1H), 7.24-7.26(m, 2H), 8.53-8.56(m, 2H).

4) 3を含む油状物質(700mg)とジエチルアミン(2.78ml、27mmol)の THF(20ml)溶液に塩化銅(I)(15mg、0.15mmol)を加え、3時間加熱還流した。

反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1 → 1:1)で分離精製し、目的物 3ab(101mg、0.47mmol 2より14%)を得た。

【0491】

3ab: ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.11(t, J=7.4Hz, 3H), 1.74(q, J=7.4Hz, 2H), 2.46(s, 1H), 2.88(d, J=13.2Hz, 1H), 3.00(d, J=13.2Hz, 1H), 7.25-7.50(m, 5H).

合成例 43

was added to this solution including 1 (2.69 g, 20mmol).

In reaction mixture after extracting with ethylacetate including water, the organic layer sodium bicarbonate water solution, was washed next with saturated saline, solvent under the vacuum was removed.

separation and purification doing residue with silica gel column chromatography (Hexane:AcOEt 4 : 1 * 1:1), it acquired 2 (0.9 g, 3.3mmol, 16%).

[0489]

2: ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 0.15 (s, 9H), 1.68 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.06 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.29 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 2H), 8.51 - 8.55 (m, 2H).

3) In THF (10 ml) solution of 2 (0.9 g, 3.3mmol) 3.5 hours it agitated with room temperature including nBu₄NF (1 M in THF, 0.8ml, 0.8mmol).

In reaction mixture with ethylacetate after extracting, organic layer after drying solvent under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate including the water, residue (700 mg) which includes 3 was acquired.

Without refining this it used for following reaction.

[0490]

3: ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.69 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 3.13 (d, J=13.3Hz, 1H), 3.27 (d, J=13.3Hz, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 2H), 8.53 - 8.56 (m, 2H).

4) oil which includes 3 (700 mg) with 3 hours heating and refluxing it made THF (20 ml) solution of diethylamine (2.78 ml, 27mmol) including copper (I) chloride (15 mg, 0.15mmol).

reaction mixture was extracted with ethylacetate, with ammonium chloride aqueous solution after washing, organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate and solvent under vacuum was removed.

residue separation and purification was done with silica gel column chromatography (hexane : ethylacetate 4 : 1 * 1:1), object compound 3ab (101 mg, 0.47mmol 2 compared to 14%) was acquired.

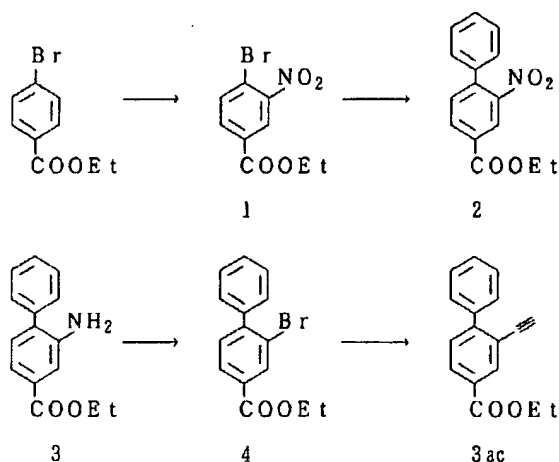
[0491]

3 ab: ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.11 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.74 (q, J=7.4Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.00 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.25 - 7.50 (m, 5H).

synthesis example 43

[0492]

【化 135】



[0492]

[Chemical Formula 135]

[0493]

上記スキームに従って、3-エチニル-4-フェニル安息香酸エチル(3ac)を合成した。

以下に示す。

1) 4-ブロモ安息香酸エチル(23g、100mmol)を、発煙硝酸(28g)、濃硫酸(37g)混液に液温 20 deg C~31 deg C に保ちながら加えた。

反応液を氷水(1 リットル)にあげ生じた結晶を濾取し、エタノール懸洗後、濾取した結晶と懸洗後の濾液を減圧下濃縮したものに水を加え濾取した結晶を合わせ、乾燥し、4-ブロモ-3 ニトロ安息香酸エチル(1)(26.8g、98mmol、98%)を得た。

[0494]

1; ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.42(t, J=7.1Hz, 3H), 4.43(q, J=7.1Hz, 2H), 7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08(dd, J=8.4Hz, 1.9Hz, 1H), 8.46(d, J=1.9Hz, 1H).

2) 1(5.0g、18.2mmol)とフェニルホウ酸(2.67g、21.8mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(630mg、0.90mmol)、トリエチルアミン(7.5ml、53mmol)の DMF(50ml)溶液を6時間加熱還流した。

[0495]

反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製し、3-ニトロ-4 フェニル安息香酸エチ

[0493]

Following to above-mentioned scheme, 3-ethynyl -4- phenyl ethyl benzoate it synthesized the(3 ac).

It shows below.

1) While 4 -bromo ethyl benzoate fuming nitric acid (28 g), at concentrated sulfuric acid (37 g) mixed solution maintaining the(23 g, 100mmol), at liquid temperature 20 deg C~31 deg C, it added.

You opened reaction mixture to ice water (1 liter) and you filtered crystal which it occurs, after ethanol Kake washing, you adjusted crystal which is filtered including water to those which filtrate after crystal and Kake washing which are filtered under vacuum are concentrated, dried, 4 -bromo -3-nitro ethyl benzoate acquired (1) (26.8 g, 98mmol , 98%).

[0494]

1; ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm : 1.42 (t, J=7.1Hz , 3H), 4.43 (q, J=7.1Hz , 2H), 7.84 (d, J=8.4Hz , 1H), 8.08 (dd, J=8.4Hz , 1.9Hz , 1H), 8.46 (d, J=1.9Hz , 1H).

2) 1 (5.0 g, 18.2mmol) with phenyl boric acid (2.67 g, 21.8mmol), bis (triphenyl phosphine) -palladium (II) chloride (630 mg , 0.90mmol), the DMF (50 ml) solution of triethylamine (7.5 ml , 53mmol) 6 hours heating and refluxing was done.

[0495]

reaction mixture under vacuum was concentrated, residue was refined with column chromatography (hexane *hexane :ethylacetate =4 : 1), 3 -nitro -4phenyl ethyl

ル(2)(3.0g, 11mmol, 60%)を得た。

2: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ
ppm: 1.44(t, J=7.2Hz, 3H), 4.45(q, J=7.2Hz, 2H),
7.31-7.36(m, 2H), 7.43-7.57(m, 3H),
7.54(d, J=8Hz, 1H), 8.27(dd, J=8.1, 7Hz, 1H),
8.49(d, J=1.7Hz, 1H).

【0496】

3) 2(1.0g, 3.7mmol)の酢酸エチル(10.2ml)、酢酸(6.8ml)溶液に 10%パラジウム-炭素(0.1g)を加え、水素雰囲気下 4~5 気圧で 8 時間攪拌した。

反応液を濾過し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル 4:1→2:1)で精製し、3-アミノ-4-フェニル-安息香酸エチル(3)(787mg、3.26mmol、88%)を得た。

3: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ
ppm: 1.40(t, J=7.1Hz, 3H), 4.37(q, J=7.1Hz, 2H),
7.18(d, J=7.8Hz, 1H), 7.39~7.45(m, 7H).

【0497】

4) 3(787mg、3.26mmol)の 24%臭化水素酸混液に 70%亜硝酸ナトリウム水溶液(5ml)、臭化銅(1.15g、8mmol)48%臭化水素酸(5ml)溶液を加え、60 deg C で 1 時間加熱した。

反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル 8:1→4:1)で分離精製し、3-ブロモ-4-フェニル安息香酸エチル(4)(541mg、1.7mmol、53%)を得た。

4: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ
ppm: 1.42(t, J=7.0Hz, 3H), 4.41(q, J=7.0Hz, 2H),
7.38-7.49(m, 6H), 8.19(dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H),
8.34(d, J=1.6Hz, 1H).

【0498】

5) 4(430mg、1.42mmol)、トリエチルシリルアセチレン(0.4ml、2.8mmol)、ビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)クロライド(20mg、0.029mmol)、トリフェニルホスフィン(10mg、0.038mmol)、ヨウ化銅(I)(10mg、0.053mmol)、トリエチルアミン(1.5ml、10.8mmol)の DMF(1ml)溶液を 100 deg C で 1.5 時間加熱した。

benzoate (2) (3.0 g, 11mmol, 60%) was acquired.

2: ^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz); de
ppm: 1.44 (t, J=7.2Hz, 3H), 4.45 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.43 - 7.57 (m, 3H), 7.54 (d, J=8Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.1, 7Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.7Hz, 1H).

[0496]

3) ethylacetate of 2 (1.0 g, 3.7mmol) (10.2 ml), in acetic acid (6.8 ml) solution 8-hour it agitated with 4 - 5 atmosphere under hydrogen atmosphere including 10% palladium -carbon (0.1 g).

It filtered reaction mixture, it extracted with ethylacetate including the water, sodium bicarbonate water solution, with saturated saline after washing dried next with the anhydrous sodium sulfate, removed solvent under vacuum.

residue was refined with silica gel column chromatography (hexane *ethylacetate 4 : 1 *2:1), 3-amino-4-phenyl-ethyl benzoate (3) (787 mg, 3.26mmol, 88%) was acquired.

3: ^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz); de
ppm: 1.40 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.37 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.18 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 7H).

[0497]

4) 1 hour it heated to 24% hydrobromic acid mixed solution of 3 (787 mg, 3.26mmol) with 60 deg C 70% sodium nitrite aqueous solution (5 ml), copper bromide (1.15 g, 8mmol) including 48% hydrobromic acid (5 ml) solution.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water, washed organic layer with saturated saline, after drying removed solvent under the vacuum with anhydrous sodium sulfate.

residue separation and purification was done with silica gel column chromatography (hexane :ethylacetate 8:1*4 : 1), 3-bromo-4-phenyl ethyl benzoate (4) (541 mg, 1.7mmol, 53%) was acquired.

4: ^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz); de
ppm: 1.42 (t, J=7.0Hz, 3H), 4.41 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.38 - 7.49 (m, 6H), 8.19 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.6Hz, 1H).

[0498]

5) 4 (430 mg, 1.42mmol), triethyl silyl acetylene (0.4 ml, 2.8mmol), bis-(triphenyl phosphine)-palladium (II) chloride (20 mg, 0.029mmol), triphenyl phosphine (10 mg, 0.038mmol), copper (I) iodide (10 mg, 0.053mmol), DMF (1 ml) solution of triethylamine (1.5 ml, 10.8mmol) 1.5 hours was heated with 100 deg C.

溶液を 100 deg C で 1.5 時間加熱した。

反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下溶媒を留去した。

これに 4(541mg, 1.77mmol)を同様の操作を行い、得た残渣を合わせシリカゲルパート(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル 18:1)により高極性物質を除いたカップリング生成物を含む油状物質(916mg)を得た。

【0499】

これを THF(10ml)に溶解させ、1M テトラノルマルブチルアンモニウムフルオライド THF 溶液(3.1ml, 3.1mmol)を加え、30 分撹拌した。

反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。

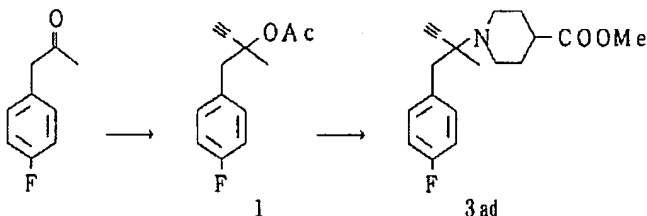
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=40:1)にて精製し、3-エチニル-4-フェニル安息香酸エチル 3ac(173mg, 0.69mmol, 22%)を得た。

3ac: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.42(t, J=7.2Hz, 3H), 3.09(s, 1H), 4.41(q, J=7.2Hz, 2H), 7.38~7.50(m, 4H), 7.59-7.64(m, 2H), 8.06(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 8.29(d, J=1.8Hz, 1H).

合成例 44

【0500】

【化 136】



【0501】

上記ルートに従って 2 を合成した。

次に示す。

1)エチニルマグネシウム(0.5M in THF, 145ml, 72.5mmol)に 4-フルオロフェニルアセトン(10g, 66mmol)の THF(10ml)溶液を滴下し、次いで無水酢酸(7.5ml, 79mmol)を滴下した。

It extracted reaction mixture with ethylacetate, washed in order of ammonium chloride aqueous solution, saturated saline, removed solvent under vacuum.

In this it adjusted residue which it operated 4 (541 mg, 1.77mmol) in same way, is acquired and it acquired oil (916 mg) which includes coupling product which excludes highly polar substance due to silica gel part (hexane *hexane :ethylacetate 18:1).

【0499】

Melting this in THF (10 ml), 30 minutes it agitated including 1 M tetra n-butyl ammonium fluoride THF solution (3.1 ml, 3.1mmol).

In reaction mixture with ethylacetate after extracting, you washed with the saturated saline including ammonium chloride aqueous solution, removed solvent after drying and under vacuum with anhydrous sodium sulfate.

residue was refined with silica gel column chromatography (hexane *hexane :ethylacetate =40:1), 3-ethynyl-4-phenyl ethyl benzoate 3ac (173 mg, 0.69mmol, 22%) was acquired.

3 ac: ^1H nmr (CDCl_3), 250MHz; δ ppm: 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.09 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.38 - 7.50 (m, 4H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 8.06 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.8Hz, 1H).

synthesis example 44

【0500】

【Chemical Formula 136】

【0501】

Following to above-mentioned root, it synthesized 2.

It shows next.

1) 4-fluorophenyl acetone THF (10 ml) solution of (10 g, 66mmol) was dripped to ethynyl magnesium (0.5 M in THF, 145ml, 72.5mmol), acetic anhydride (7.5 ml, 79mmol) was dripped next.

反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲル(70g)に通し、(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル 4:1)減圧下溶媒を留去した後、残渣をエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下溶媒を留去し、1(14.6g、66mmol、定量的)を得た。

【0502】

1: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.64(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.60(s, 1H), 3.13(d, J=13.7Hz, 1H), 3.23(d, J=13.7Hz, 1H), 6.95-7.03(m, 2H), 7.22-7.29(m, 2H).

2) アセテート(1)(7.0g、31.8mmol)とイソニペコチン酸エチル(12.0g、76.4mmol)の THF(70ml)溶液に塩化銅(I)(222mg、2.2mmol)を加え、66 deg C で 2 時間、86 deg C で 10 分間加熱した。

減圧下溶媒を留去した。

残渣をエーテル(100ml)で抽出し、アンモニア水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。

有機層を 3N 塩酸水溶液(160ml)で抽出した後、水層に 3N 水酸化ナトリウム水溶液(150ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン(300ml)で抽出した。

減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(silica 50g、ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)で精製し、目的物 3ad(8.21g、25.8mmol、81%)を得た。

【0503】

3ad: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.20(s, 3H), 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.67-1.88(m, 2H), 1.89-2.05(m, 2H), 2.20-2.38(m, 3H), 2.38(s, 1H), 2.81(d, J=13.4Hz, 1H), 2.97-3.19(m, 1H), 3.02(d, J=13.4Hz, 1H), 3.20-3.31(m, 1H), 4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 6.90-7.0(m, 2H), 7.22-7.29(m, 2H).

合成例 45

【0504】

【化 137】

In reaction mixture after extracting with ethylacetate including ammonium chloride aqueous solution, the organic layer was washed with saturated sodium chloride aqueous solution, solvent under vacuum was removed.

It passed through residue to silica gel (70 g), after removing solvent under (developing solvent, hexane :ethylacetate 4 : 1) vacuum, it diluted residue with ether, washed in order of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, saturated saline, removed solvent under vacuum, acquired 1 (14.6 g, 66mmol, quantitative).

【0502】

1: ^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz); δ ppm: 1.64 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 3.13 (d, J=13.7Hz, 1H), 3.23 (d, J=13.7Hz, 1H), 6.95 - 7.03 (m, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 2H).

2) acetate (1) (7.0 g, 31.8mmol) with with 66 deg C 10 min it heated to THF (70 ml) solution of isonipecotic acid ethyl (12.0 g, 76.4mmol) with 2 hours, 86 deg C including copper (I) chloride (222 mg, 2.2mmol).

solvent under vacuum was removed.

It extracted residue with ether (100 ml), aqueous ammonia, washed next with saturated saline.

After extracting organic layer with 3 Nhydrochloric acid solution (160 ml), in water layer it extracted with dichloromethane (300 ml) 3 Nsodium hydroxide water solution (150 ml), including saturated aqueous sodium bicarbonate solution.

solvent under vacuum was removed, residue was refined with the silica gel column chromatography (silica 50g, hexane :ethylacetate = 4 : 1), object compound 3ad (8.21 g, 25.8mmol, 81%) was acquired.

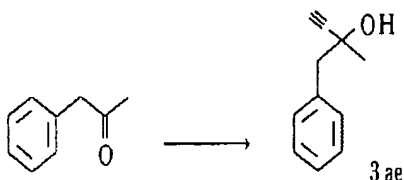
【0503】

3 ad: ^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz); δ ppm: 1.20 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.67 - 1.88 (m, 2H), 1.89 - 2.05 (m, 2H), 2.20 - 2.38 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.81 (d, J=13.4Hz, 1H), 2.97 - 3.19 (m, 1H), 3.02 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.20 - 3.31 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.90 - 7.0 (m, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 2H).

synthesis example 45

【0504】

【Chemical Formula 137】



【0505】

フェニルアセトン(4g、29.8mmol)の THF(10ml)溶液に 0.5M エチニルマグネシウムクロライド THF 溶液(71ml、37mmol)を加え、1 時間攪拌した。

反応液に、0.5N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、プロパルジールアルコール 3ae(4.36g、27.2mmol、91%)を得た。

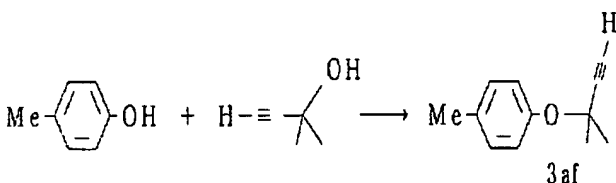
【0506】

3ae: ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.56(s, 3H), 2.47(s, 1H), 2.93(d, J=13.2Hz, 1H), 3.01(d, J=13.2Hz, 1H), 7.27-7.35(m, 5H).

合成例 46

【0507】

【化 138】



【0508】

4-メチルフェノール(1.08g、10mmol)、プロパルジールアルコール(840mg、10mmol)、トリフェニルホスフィン(2.62g、10mmol)の THF(10ml)溶液に氷水溶下かきまぜながらジエチルアゾジカルボキシレート(1.58ml、10mmol)を滴下した後、室温で一昼夜放置した。

溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製(展開液、n-ヘキサン:酢酸エチル 15:1)し、目的とするエーテル体 3af(260mg、1.5mmol、収率 15%)を得た。

3af: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.62(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.52(s, 1H),

【0505】

1 hour it agitated in THF (10 ml) solution of phenyl acetone (4 g, 29.8mmol) including 0.5 Methinyl magnesium chloride THF solution (71 ml, 37mmol).

In reaction mixture, it extracted with ethylacetate including 0.5 Nhydrochloric acid solution.

organic layer with saturated saline after washing, was dried with magnesium sulfate, the solvent under vacuum was removed, [puroparujiruarukooru] 3 ae (4.36 g, 27.2mmol, 91%) were acquired.

【0506】

3 ae: ^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz); δ ppm: 1.56 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.93 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.01 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 5H).

synthesis example 46

【0507】

【Chemical Formula 138】

【0508】

While 4-methyl phenol (1.08 g, 10mmol), [puroparujiruarukooru] (840 mg, 10mmol), under ice water * stirring in THF (10 ml) solution of triphenyl phosphine (2.62 g, 10mmol), after dripping diethyl azo dicarboxylate (1.58 ml, 10mmol), whole day and night it left with room temperature.

solvent was removed, residue refining (developing liquid, n-hexane :ethylacetate 15:1) was done with silica gel column chromatograph, ether 3af (260 mg, 1.5mmol, yield 15%) which is made objective was acquired.

3 af: ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz); δ ppm: 1.62 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (s, 1H),

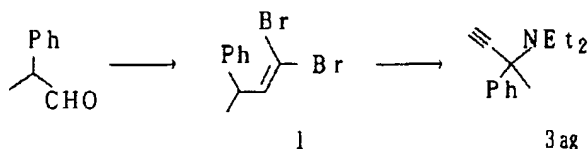
7.05-7.15(m,4H).

合成例 47

以下の方法で 3ag を合成した。

【0509】

【化 139】



【0510】

1)2-フェニルプロピオンアルデヒド(6.7g、50mmol)のジクロロメタン(450ml)溶液にトリフェニルホスフィン(52g、200mmol)、四臭化炭素(33.2g、100mmol)を 0 deg C にて加え攪拌した。

反応液を濾過後、減圧下濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、1(11.2g、39mmol、77%)を得た。

2)1(11.2g、39mmol)に 40%トリトン B メタノール溶液(73ml)、ジエチルアミン(55ml、540mmol)を加え攪拌した。

反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3ag(2.7g、13.4mmol、35%)を得た。

【0511】

3ag: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.04(t, J=7.2Hz, 6H), 1.58(s, 3H), 2.24(s, 1H), 2.43(dt, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 2.45(dt, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 2.67(dt, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 2.69(dt, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 7.22-7.33(m, 5H), 7.71-7.74(m, 1H).

合成例 48

以下の方法で 3ah を合成した。

【0512】

【化 140】

7.05 - 7.15 (m, 4H).

synthesis example 47

3 ag were synthesized with method below.

[0509]

[Chemical Formula 139]

[0510]

1) 2 -phenyl propionaldehyde triphenyl phosphine (52 g, 200mmol), it added carbon tetrabromide (33.2 g, 100mmol) to dichloromethane (450 ml) solution of (6.7 g, 50mmol) with 0 deg C and agitated.

reaction mixture was concentrated after filtering and under vacuum and the residue was refined with column chromatography , 1 (11.2 g, 39mmol , 77%) was acquired.

2) It agitated in 1 (11.2 g, 39mmol) 40% Triton B methanol solution (73 ml), including diethylamine (55 ml , 540mmol).

In reaction mixture it extracted with dichloromethane including water, under vacuum concentrated organic layer .

residue was refined with silica gel column chromatography, 3 ag (2.7 g, 13.4mmol, 35%) were acquired.

[0511]

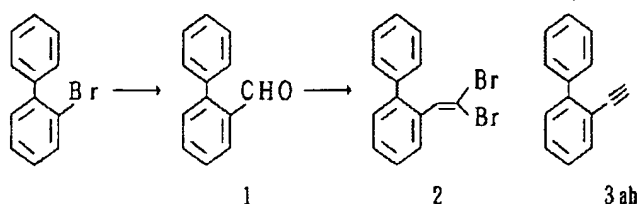
3 ag: ¹H nmr (CDCl₃), 300MHz; de ppm : 1.04 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.58 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.43 (dt, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 2.45 (dt, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 2.67 (dt, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 2.69 (dt, J=7.2, 13.8Hz, 1H), 7.22 - 7.33 (m, 5H), 7.71 - 7.74 (m, 1H).

synthesis example 48

3 ah were synthesized with method below.

[0512]

[Chemical Formula 140]



[0513]

1) 2-ブromo-ビフェニル (1g、4.29mmol) の THF(40ml)溶液に 1.7M ノルマルブチルリチウムヘキサン溶液(3ml、5.15mmol)を-78 deg C にて滴下した。

30 分攪拌後、ジメチルホルムアミド(0.5ml、6.45mmol)を加え室温とした後、塩化アンモニウム水溶液を注いだ。

酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。

残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で分離精製し 1(748mg、4.1mmol、96%)を得た。

2) 1(748mg、4.1mmol)のジクロロメタン(40ml)溶液に 0 deg C にてトリフェニルホスフィン(4.3g、16.4mmol)、四臭化炭素(2.72g、8.2mmol)を加え、30 分攪拌した。

これにペンタン(160ml)を加え濾過した濾液を減圧下濃縮した。

残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、2(1.21g、3.57mmol、87%)を得た。

[0514]

3) 2(2.29g、6.77mmol)の THF(20ml)溶液に-78 deg C にて、1.7M ノルマルブチルリチウムヘキサン溶液(3.98ml、6.77mmol)を加え室温とした。

反応液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。

残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)にて精製し、3ah(796mg、4.47mmol、66%)を得た。

3ah: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 3.03(s, 1H), 7.30-7.43(m, 6H), 7.57-7.60(m, 3H).

合成例 49

[0515]

【化 141】

[0513]

1) 2-bromo-biphenyl in THF (40 ml) solution of (1 g, 4.29mmol) 1.7 Mn-butyl lithium hexane solution (3 ml, 5.15mmol) - weredripped with 78 deg C.

After making room temperature after 30 minutes agitating, including dimethylformamide (0.5 ml, 6.45mmol), ammonium chloride aqueous solution was poured.

It extracted with ethylacetate, after drying and under vacuum concentrated organic layer with anhydrous sodium sulfate.

residue separation and purification was done with column chromatography (hexane :ethylacetate =10:1) and 1 (748 mg, 4.1mmol, 96%) was acquired.

2) In dichloromethane (40 ml) solution of 1 (748 mg, 4.1mmol) 30 minutes it agitated with 0 deg C triphenyl phosphine (4.3 g, 16.4mmol), including carbon tetrabromide (2.72 g, 8.2mmol).

filtrate which is filtered including pentane (160 ml) under vacuum was concentrated in this.

residue was refined with column chromatography (hexane), 2 (1.21 g, 3.57mmol, 87%) were acquired.

[0514]

3) - With 78 deg C, it made room temperature in THF (20 ml) solution of 2 (2.29 g, 6.77mmol) including 1.7 Mn-butyl lithium hexane solution (3.98 ml, 6.77mmol).

organic layer under vacuum was concentrated in reaction mixture including the water.

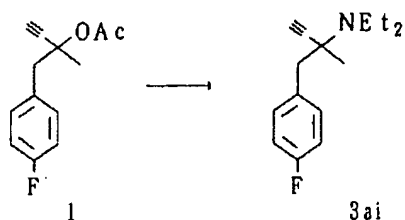
residue was refined with column chromatography (hexane), 3 ah (796 mg, 4.47mmol, 66%) were acquired.

3 ah: ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz); δ ppm: 3.03 (s, 1H), 7.30 - 7.43 (m, 6H), 7.57 - 7.60 (m, 3H).

synthesis example 49

[0515]

【Chemical Formula 141】



【0516】

アセテート体(1)(1.0g、4.54mmol)、ジエチルアミン(1.02ml、9.86mmol)、塩化銅(I)(30.7mg、0.31mmol)の THF(20ml)溶液を 30 分加熱還流した。

減圧下溶媒を留去し、エーテルで希釈したのち希塩酸水溶液で抽出した。

水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。

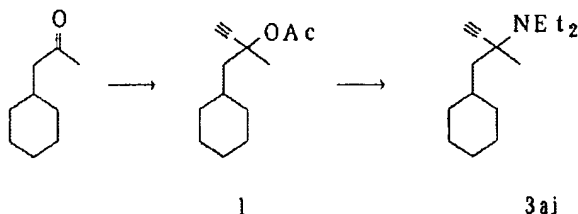
有機層を減圧下濃縮し 3ai(296mg、1.35mmol)を得た。

3ai: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.11(t, J=7.1Hz, 6H), 1.23(s, 3H), 2.29(s, 1H), 2.74(d, J=13.2Hz, 1H), 2.77(q, J=7.1Hz, 4H), 3.04(d, J=13.2Hz, 1H), 6.80-6.83(m, 2H), 7.22-7.26(m, 2H).

合成例 50

【0517】

【化 142】



【0518】

1)シクロヘキシルアセトン(2g、14.3mmol)の THF 溶液に、0.5M エチルマグネシウムクロライド THF 溶液(86ml、43mmol)を滴下し、3 時間加熱還流した。

反応液に氷冷下無水酢酸(4.75ml、50.1mmol)を加え攪拌した。

反応液にエーテルを加え、塩化アンモニウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。

【0516】

acetate body (1) (1.0 g, 4.54mmol), diethylamine (1.02 ml, 9.86mmol), THF (20 ml) solution of copper (I) chloride (30.7 mg, 0.31 mmol) was done 30 minute heating and refluxing.

It removed solvent under vacuum, after diluting with ether, it extracted with dilute aqueous hydrochloric acid solution.

It designated water layer as alkalinity with sodium hydroxide water solution, extracted with dichloromethane.

organic layer under vacuum was concentrated and 3 ai (296 mg, 1.35mmol) were acquired.

3 ai: ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz); δ ppm: 1.11 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.23 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.74 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.77 (q, J=7.1Hz, 4H), 3.04 (d, J=13.2Hz, 1H), 6.80 - 6.83 (m, 2H), 7.22 - 7.26 (m, 2H).

synthesis example 50

【0517】

【Chemical Formula 142】

【0518】

1) It dripped 0.5 Methynyl magnesium chloride THF solution (86 ml, 43mmol) to THF solution of cyclohexyl acetone (2 g, 14.3mmol), 3 hours heating and refluxing did.

It agitated in reaction mixture including under ice cooling acetic anhydride (4.75 ml, 50.1mmol).

In reaction mixture you washed in order of ammonium chloride aqueous solution, sodium bicarbonate water solution, saturated saline including ether.

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=16:1)にて分離精製し、1(1.95g, 9.36mmol, 65%)を得た。

【0519】

2)1(1.95g, 9.36mmol)、ジエチルアミン(2.1ml、20.3mmol)、塩化銅(I)(63mg、0.64mmol)のTHF(40ml)溶液を30分加熱還流した。

減圧下溶媒を留去し、エーテルで希釈したのち、希塩酸水溶液で抽出した。

水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて分離精製し3aj(899mg, 4.06mmol, 43%)を得た。

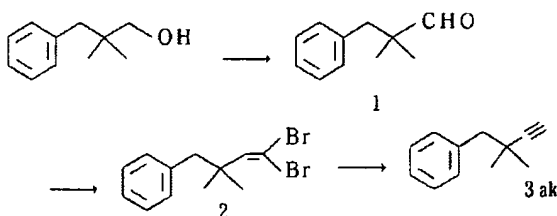
3aj: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm:1.06(t, J=7.1Hz, 6H), 1.12-1.68(m, 11H), 1.35(s, 3H), 1.74-1.78(m, 1H), 1.88-1.92(m, 1H), 2.20(s, 1H), 2.64(q, J=7.1Hz, 4H).

合成例 5

以下の方法で3akを合成した。

【0520】

【化 143】



【0521】

1)2,2-ジメチル-3-フェニル-1-プロパノール(1.64g、10mmol)のジクロロメタン(150ml)溶液にピリジニウムクロクロメート(3.23g、15mmol)を加え攪拌した。

反応液をセライトを用い濾過し、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し1(1.61g、9.96mmol、99.6%)を得た。

【0522】

solvent after drying and under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

residue separation and purification was done with silica gel column chromatography (hexane :ethylacetate =16:1), 1 (1.95 g, 9.36mmol , 65%) was acquired.

【0519】

2) 1 (1.95 g, 9.36mmol), diethylamine (2.1 ml , 20.3mmol), THF (40 ml) solution of copper (I) chloride (63 mg , 0.64mmol) was done 30 minute heating and refluxing .

It removed solvent under vacuum , after diluting with ether , it extracted with dilute aqueous hydrochloric acid solution .

water layer was designated as alkalinity with sodium hydroxide water solution , after extracting, organic layer under vacuum was concentrated with dichloromethane , residue separation and purification was done with silica gel column chromatography (hexane :ethylacetate =5:1) and 3 aj (899 mg , 4.06mmol , 43%) were acquired.

3 aj: ^1H nmr (CDCl_3 , 300MHz); δ ppm :1.06 (t, J=7.1Hz , 6H), 1.12 - 1.68 (m, 11H), 1.35 (s, 3H), 1.74 - 1.78 (m, 1H), 1.88- 1.92 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.64 (q, J=7.1Hz , 4H).

synthesis example 5

3 ak were synthesized with method below.

【0520】

【Chemical Formula 143】

【0521】

1) 2 and 2 -dimethyl -3- phenyl -1- propanol it agitated in dichloromethane (150 ml) solution of (1.64 g, 10mmol) including pyridinium chloro chromate (3.23 g, 15mmol).

reaction mixture was filtered making use of celite , filtrate under the vacuum was concentrated and residue which is acquired was refined with column chromatography (hexane :ethylacetate =1:1) and 1 (1.61 g, 9.96mmol , 99.6%) was acquired.

【0522】

2) 2,2-ジメチル-3-フェニル-1-プロパノール (1) (1.94g, 12mmol) のジクロロメタン (50ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (12.6g, 48mmol)、四臭化炭素 (8.0g, 24mmol) を加え撹拌した。

反応液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製し 2 (2.26g, 7.11mmol, 59%) を得た。

【0523】

3) (2.26g, 7.11mmol) の THF (50ml) 溶液に -78 deg C にて 1.6M ノルマルブチリチウムヘキサン溶液 (9.8ml, 15.6mmol) を滴下した。

反応液を室温とし、水を加え反応を停止し、エーテルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で洗浄し、3ak (1.02g, 6.45mmol, 91%) を得た。

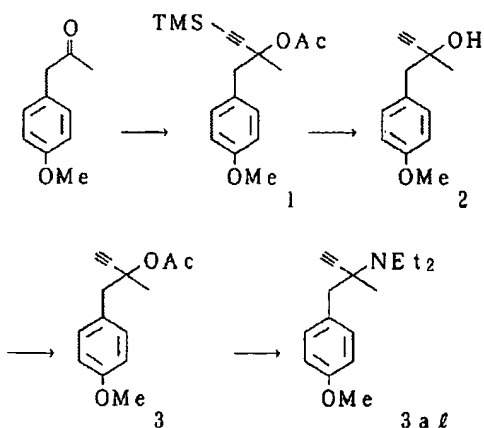
3ak: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.22 (s, 6H), 2.14 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 7.26-7.27 (m, 5H).

合成例 52

以下のスキームに従って、4 を合成した。

【0524】

【化 144】



【0525】

1) 4-メトキシフェニルアセトン (3.28g, 20mmol) を合成例 35 の 2 の合成法と同様の方法で反応を行い 1 (7.17g, 17.9mmol, 90%) を得た。

2) 2 and 2 -dimethyl -3- phenyl -1- propanol it agitated in dichloromethane (50 ml) solution of (1) (1.94 g, 12mmol) the triphenyl phosphine (12.6 g, 48mmol), including carbon tetrabromide (8.0 g, 24mmol).

reaction mixture under vacuum was concentrated and residue was refined with silica gel column chromatography (hexane *hexane :ethylacetate =5:1) and 2 (2.26 g, 7.11mmol , 59%) were acquired.

【0523】

3) In THF (50 ml) solution of (2.26 g, 7.11mmol) - 1.6 Mn-butyl lithium hexane solution (9.8 ml , 15.6mmol) were dripped with 78 deg C.

It designated reaction mixture as room temperature , it stopped reaction including water, extracted with ether .

organic layer with saturated saline after washing, was dried with anhydrous sodium sulfate , the solvent under vacuum was removed.

residue was washed with silica gel column chromatography (hexane) , 3 ak (1.02 g, 6.45mmol , 91%) were acquired.

3 ak: ^1H nmr (CDCl_3), 300MHz ; δ ppm : 1.22 (s, 6H), 2.14 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 7.26 - 7.27 (m, 5H).

synthesis example 52

Following to scheme below, it synthesized 4.

【0524】

【Chemical Formula 144】

【0525】

1) 4 -methoxyphenyl acetone (3.28 g, 20mmol) it reacted with method which is similar to the synthetic method of 2 of synthesis example 35 and acquired 1 (7.17 g, 17.9mmol ,

行い 1(7.17g、17.9mmol、90%)を得た。

1(7.17g、17.9mmol)の THF(100ml)溶液に 1M テトラノールマルブチルアンモニウムフルオライド THF 溶液(18ml、18mmol)を滴下し攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後減圧下溶媒を留去した。

残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、2(3.71g、19.5mmol、98%)を得た。

【0526】

2)2(3.71g、19.5mmol)の THF(20ml)溶液に-78 deg Cにて 1M ナトリウムヘキサメチルジシラジド THF 溶液(21.5ml、21.5mmol)を滴下し次いで 0 deg C にて無水酢酸(2.19g、21.5mmol)を加えた。

反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、3(2.08g、8.95mmol、46%)を得た。

【0527】

3)3(2.08g、8.95mmol)の THF(10ml)溶液にジエチルアミン(2ml)、塩化銅(60mg、0.61mmol)を加え加熱還流した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、3al(559mg、2.28mmol、25%)を得た。

3al: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.1Hz, 6H), 1.24(s, 3H), 2.28(s, 1H), 2.70(d, J=13.2Hz, 1H), 2.77(q, J=7.1Hz, 2H), 2.78(q, J=7.1Hz, 2H), 3.03(d, J=13.2Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 6.80-6.83(m, 2H), 7.22-7.26(m, 2H).

合成例 53

【0528】

【化 145】

90%) .

It dripped 1 M tetra n-butyl ammonium fluoride THF solution (18 ml , 18mmol) to THF (100 ml) solution of 1 (7.17 g, 17.9mmol) and agitated.

In reaction mixture after extracting solvent under vacuum was removed with ethylacetate including water.

residue was refined with column chromatography (hexane :ethylacetate =4 : 1) , 2 (3.71 g, 19.5mmol , 98%) were acquired.

【0526】

2) In THF (20 ml) solution of 2 (3.71 g, 19.5mmol) - 1 M sodium hexamethyl disilazide THF solution (21.5 ml , 21.5mmol) was dripped with 78 deg C and acetic anhydride (2.19 g, 21.5mmol) was added next with 0 deg C.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate water solution .

organic layer with saturated sodium chloride aqueous solution after washing was dried with anhydrous sodium sulfate , the solvent under vacuum was removed.

residue was refined with column chromatography (hexane :ethylacetate =5:1) , 3 (2.08 g, 8.95mmol , 46%) were acquired.

【0527】

3) heating and refluxing it did in THF (10 ml) solution of 3 (2.08 g, 8.95mmol) diethylamine (2 ml), including copper chloride (60 mg , 0.61mmol) .

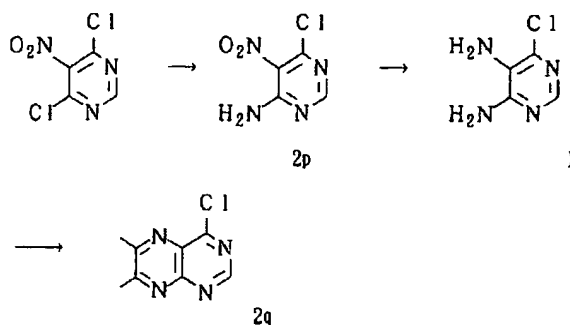
reaction mixture under vacuum was concentrated, residue was refined with column chromatography (hexane :ethylacetate =10:1) , 3 al (559 mg , 2.28mmol , 25%) were acquired.

3 al: ¹H nmr (CDCl₃ , 300MHz) ; δ ppm : 1.20 (t, J=7.1Hz , 6H) , 1.24 (s, 3H) , 2.28 (s, 1H) , 2.70 (d, J=13.2Hz , 1H) , 2.77 (q, J=7.1Hz , 2H) , 2.78 (q, J=7.1Hz , 2H) , 3.03 (d, J=13.2Hz , 1H) , 3.59 (s, 3H) , 6.80 - 6.83 (m, 2H) , 7.22 - 7.26 (m, 2H) .

synthesis example 53

【0528】

【Chemical Formula 145】



【0529】

上記ルートに従ってピリミジン誘導体 2p、2q を合成した。

1)4,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(9.3g、48mmol)を J,Chem.Soc.99,(1951) W.R.Boon,W.C.M.Jones and G.R.Ramage の方法で反応を行い、4-アミノ-6-クロロ-5-ニトロピリミジン(2p)(4.4g、25mmol、52%)を得た。

【0530】

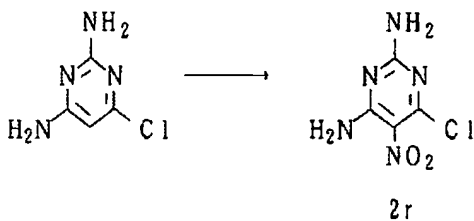
2)4-アミノ-6-クロロ-5-ニトロピリミジン 2p(5.0g、28mmol) を J. Am. Chem. Soc. 75, 263 (1953)、R. K. Robins, らの方法で反応を行い、4,5-ジアミノ-6-クロロピリミジン(1)(2.5g、17mmol、60%)を得た。

3)4,5-ジアミノ-6-クロロピリミジン (1)(1.9g、13mmol) を J. Am. Chem. Soc., 78, 225 (1956) J. W. Daly らの方法で反応を行い、4-クロロ-6,7-ジメチルプテリジン (2a)(1.9g、9.8mmol、75%)を得た。

合成例 54

【0531】

【化 146】



【0532】

発煙硝酸(7.5ml)と濃硫酸(38ml)混液に、30~35 deg C にて 2,4-ジアミノ-6-クロロピリミジン(7.2g、0.05mol)を少量ずつ加え、30 分攪拌した。

[0529]

Following to above-mentioned root , it synthesized pyrimidine derivative 2p, 2q.

1) 4 and 6 -dichloro -5-nitro pyrimidine (9.3 g, 48mmol) J, Chem .Soc.99, (1951), it reacted with method of W.R.Boon, W.C.M.Jones and G.R.Ramage, 4 -amino -6-chloro -5-nitro pyrimidine acquired (2 p) (4.4 g, 25mmol , 52%).

[0530]

2) 4 -amino -6-chloro -5-nitro pyrimidine 2p (5.0 g, 28mmol)
Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863,
JACSAT) 75,263 (1953), it reacted with method of
R.K.Robins, and others, 4 and 5 -diamino -6-chloro
pyrimidine acquired (1) (2.5 g, 17mmol , 60%).

3) 4 and 5 -diamino -6-chloro pyrimidine (1) (1.9 g, 13mmol)
Journal of the American Chemical Society (0002 - 7863,
JACSAT), it reacted with method of 78,225 (1956) J.W.Daly
and others, 4 -chloro -6, 7-dimethyl pteridine acquired (2 q)
(1.9 g, 9.8mmol , 75%).

synthesis example 54

[0531]

[Chemical Formula 146]

[0532]

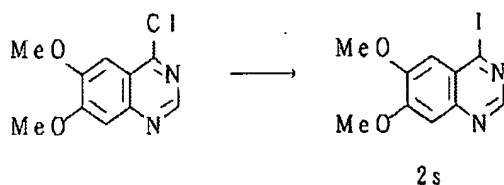
fuming nitric acid (7.5 ml) with 2 and 4 -diamino -6-chloro pyrimidine at a time trace it added (7.2 g, 0.05mol)to concentrated sulfuric acid (38 ml) mixed solution , with 30 - 35 deg C, 30 minutes agitated.

反応液を氷(250g)に注ぎアンモニア水溶液で pH9 とした後、結晶を濾取し、減圧下乾燥させ、2,4-ジアミノ-5-ニトロ-6-クロロピリミジン (2r)(4.6g、0.0262mol、52%)を得た。

合成例 55

【0533】

【化 147】



【0534】

55~58%ヨウ化水素酸(50ml)に氷冷下クロロキナゾリン(5.0g、22.3mmol)を少量ずつ加え 2 時間撹拌した。

水(50ml)を注ぎ、黄色結晶を濾取した後、クロロホルム(300ml)に溶解させ、5%アンモニア水溶液、水の順に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を留去(6.0g、18.9mmol、収率 85%)でヨードキナゾリン(2s)を得た。

2s: ¹H NMR(DMSO-d₆, 250MHz) δ ppm:4.0(s,3H), 4.01(s,3H), 7.14(s,1H), 7.35(s,1H), 8.69(s,1H).

reaction mixture was poured to ice (250 g) and after making pH 9 with aqueous ammonia, crystal was filtered, under vacuum it dried, 2 and 4-diamino -5-nitro -6-chloro pyrimidine acquired (2 r) (4.6 g, 0.0262mol, 52%).

synthesis example 55

【0533】

【Chemical Formula 147】

【0534】

At a time trace it added under ice cooling chloroquinazoline (5.0 g, 22.3mmol) to 55 - 58% hydroiodic acid (50 ml) and 2 hours agitated.

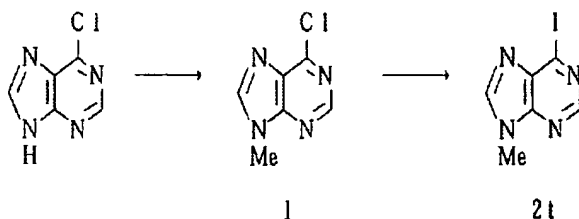
You poured water (50 ml), after filtering yellow crystal, melting in the chloroform (300 ml), you washed in order of 5% aqueous ammonia, water, with Na₂SO₄ after drying, solvent acquired iodoquinazoline (2 s) with removal (6.0 g, 18.9mmol, yield 85%).

2 s: ¹H nmr (DMSO -d₆, 250MHz); de ppm: 4.0 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

| | | | |
|----------------------|------------|---------|---|
| EI-MASS | 316 (M+), | 189 (M- |) |
| EI-MASS | 316 (M+), | M-189 |) |
| 合成例56 | | | |
| synthesis example 56 | | | |

【0535】

【0535】



【化 148】

【Chemical Formula 148】

[0536]

上記ルートに従い 6-ヨード-9-メチルプリン(2t)を合成した。

次に示す。

1)水素化ナトリウム(60%油性、77mg、1.9mmol)の THF(2ml)混液に 6-クロロプリン(251mg、1.6mmol)の THF(2ml)、DMF(2ml)溶液を加えた。

次いでヨウ化メチル(0.12ml、1.9mmol)を加えた後水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH=10:1)で分離精製し、6-クロロ-9-メチルプリン(1)(167mg、1.08mmol、61%)、6-クロロ-7-メチルプリン(69mg、0.41mmol、25%)を得た。

[0537]

1: ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 3.95(s, 3H), 8.12(s, 1H), 8.78(s, 1H).

2)ヨウ化水素酸(55%、2ml)に氷冷下 6-クロロ-9-メチルプリン(1)(175mg、1.0mmol)を加え 1.5 時間撹拌した。

反応液にアンモニア水溶液を注ぎ、酢酸エチル、クロロホルムの順に抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、6-ヨード-9-メチルプリン(2t)(233mg、0.89mmol、89%)を得た。

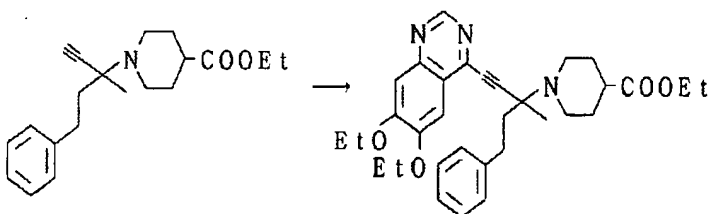
2t; ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 3.93(s, 3H), 8.13(s, 1H), 8.65(s, 1H).

実施例 128

[0538]

[化 149]

[0539]



[0536]

6-iodo-9-methyl purine (2 t) was synthesized in accordance with above-mentioned root .

It shows next.

1) 6-chloro purine THF of (251 mg , 1.6mmol) (2 ml), DMF (2 ml) solution was added to THF (2 ml) mixed solution of sodium hydride (60% oily , 77mg , 1.9mmol).

Next, after adding methyl iodide (0.12 ml , 1.9mmol), you poured water, extracted with dichloromethane .

organic layer was washed with saturated saline , after drying solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

residue separation and purification was done with silica gel column chromatography (CHCl₃:MeOH=10:1), 6-chloro-9-methyl purine (1) (167 mg , 1.08mmol , 61%), 6-chloro-7-methyl purine (69 mg , 0.41mmol , 25%) was acquired.

[0537]

1: ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm : 3.95 (s, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

2) 1.5 hours it agitated in hydroiodic acid (55% and 2 ml) including under ice cooling 6-chloro-9-methyl purine (1) (175 mg , 1.0mmol).

You poured aqueous ammonia to reaction mixture , extracted in order of ethylacetate , chloroform .

organic layer solvent after drying and under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate , 6-iodo-9-methyl purine (2 t) (233 mg , 0.89mmol , 89%) was acquired.

2 t; ¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm : 3.93 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

Working Example 128

[0538]

[Chemical Formula 149]

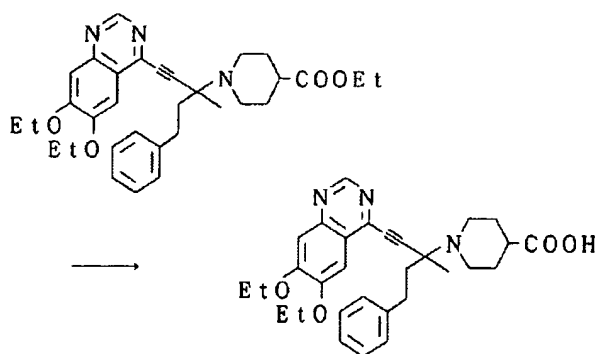
[0539]

プロパルジルアミン 3am(1.00g、3.2mmol)とクロロキナゾリン 2j(835mg、3.2mmol)を実施例 7 と同様に反応を行い、目的物(1.37g、2.74mmol、86%)を赤褐色油状物質として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm: 1.25(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.61(s, 3H), 1.75-1.90(m, 2H), 1.93-2.08(m, 2H), 2.13-2.50(m, 5H), 2.81-2.92(m, 2H), 3.13-3.39(m, 2H), 4.14(q, J=7.0Hz, 2H), 4.17(q, J=7.0Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.16-7.32(m, 6H), 7.46(s, 1H), 9.06(s, 1H). 実施例 129

[0540]

[化 150]



[0541]

実施例 128 で得たエステル体(1.20g、2.26mmol)を実施例 8 と同様に反応を行い、目的物(1.00g、1.99mmol、88%)を得た。

白色結晶

IR(KBr)

cm⁻¹: 3422, 2984, 2937, 2808, 2214, 1718, 1612, 1577, 1500, 1469, 1396, 1369, 1236, 1043, 939, 852, 825, 748, 700, 632.

¹H NMR(DMSO-d₆, 250MHz) δ
ppm: 1.35(t, J=6.9Hz, 3H), 1.41(t, J=6.9Hz, 3H), 1.55(s, 3H), 1.57-1.72(m, 2H), 1.80-1.95(m, 2H), 2.04-2.40(m, 4H), 2.42-2.50(m, 1H), 2.70-2.82(m, 2H), 3.01-3.24(m, 2H), 4.14(q, J=6.9Hz, 2H), 4.25(q, J=6.9Hz, 2H), 7.12-7.30(m, 5H), 7.33(s, 1H), 7.39(s, 1H).

[puroparujiruamin] 3 am (1.00 g, 3.2mmol) with chloroquinazoline 2j (835 mg, 3.2mmol) it reacted in same way as the Working Example 7, it acquired object compound (1.37 g, 2.74mmol, 86%) as reddish brown oil.

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz); de
ppm: 1.25 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.50 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.75 - 1.90 (m, 2H), 1.93 - 2.08 (m, 2H), 2.13 - 2.50 (m, 5H), 2.81 - 2.92 (m, 2H), 3.13 - 3.39 (m, 2H), 4.14 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.16 - 7.32 (m, 6H), 7.46 (s, 1H), 9.06 (s, 1H). Working Example 129

[0540]

[Chemical Formula 150]

[0541]

ester (1.20 g, 2.26mmol) which is acquired with Working Example 128 it reacted in sameway as Working Example 8, acquired object compound (1.00 g, 1.99mmol, 88%).

white crystal

IR (KBr); nu cm⁻¹: 3422, 2984, 2937, 2808, 2214, 1718, 1612, 1577, 1500, 1469, 1396, 1369, 1236, 1043, 939, 852, 825, 748, 700, 632.

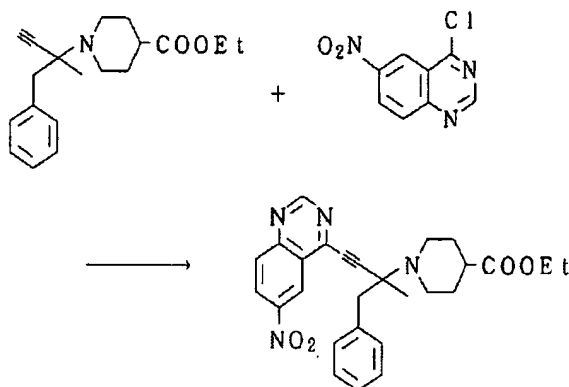
¹H nmr (DMSO -d₆, 250MHz); de
ppm: 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.41 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.57 - 1.72 (m, 2H), 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.04 - 2.40 (m, 4H), 2.42 - 2.50 (m, 1H), 2.70 - 2.82 (m, 2H), 3.01 - 3.24 (m, 2H), 4.14 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.25 (q, J=6.9Hz, 2H), 7.12 - 7.30 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

8.98(s,1H).

実施例 130

【0542】

【化 151】



Working Example 130

【0542】

【Chemical Formula 151】

【0543】

プロパルジルアミン 3i(385mg、1.29mmol)と4-クロロ-6-ニトロキナゾリン 2u(270mg、1.29mmol)を、実施例 7 と同様に反応を行い、目的物(578mg、1.22mmol、95%)を赤茶色油状物質として得た。

【0543】

[puroparujiruamin] 3 i (385 mg , 1.29mmol) with 4 -chloro -6-nitro quinazoline 2u (270 mg , 1.29mmol), it reacted in same way as the Working Example 7, it acquired object compound (578 mg , 1.22mmol , 95%) as reddish brown oil .

IR(neat)

 cm^{-1} : 3379, 2932, 2810, 2208, 1728, 1622, 1577, 1527, 1485, 1439, 1412, 1356, 1340, 1263, 1178, 1045, 962, 852, 806, 744, 702.
 ν

IR (neat);nu c

<sup>-1</sup>

2932, 2810, 22

1728, 1622, 15

1527, 1485, 14

1412, 1356, 13

1263, 1178, 10

962, 852, 806,

702.

【0544】

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ
 ppm: 1.26(t, J=6.9Hz, 3H), 1.56(s, 3H),
 1.75-1.95(m, 2H), 2.00-2.13(m, 2H),
 2.27-2.62(m, 3H), 3.11(d, J=13.2Hz, 1H),
 3.26-3.32(m, 1H), 3.29(d, J=13.2Hz, 1H),
 3.45-3.55(m, 1H), 4.15(d, J=6.9Hz, 2H),
 7.21-7.33(m, 3H), 7.35-7.38(m, 2H),
 8.19(d, J=9.2Hz, 1H), 8.66(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H),
 9.09(d, J=2.4Hz, 1H), 9.42(s, 1H).

実施例 131

【0545】

【化 152】

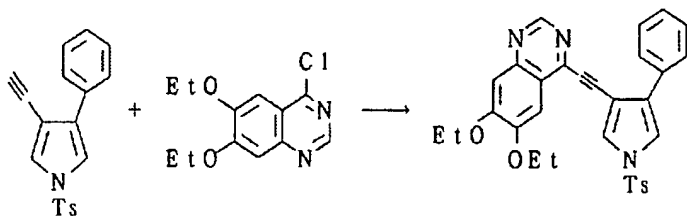
【0544】

¹H nmr (CDCl_3 , 300MHz);de
 ppm : 1.26 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.56 (s, 3H), 1.75 - 1.95 (m,
 2H), 2.00 - 2.13 (m, 2H), 2.27 -2.62 (m, 3H), 3.11 (d,
 J=13.2Hz , 1H), 3.26 - 3.32 (m, 1H), 3.29 (d, J=13.2Hz ,
 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 4.15 (d, J=6.9Hz , 2H), 7.21 - 7.33
 (m, 3H), 7.35 - 7.38 (m, 2H), 8.19 (d, J=9.2Hz , 1H), 8.66
 (dd, J=9.2, 2.4Hz , 1H), 9.09 (d, J=2.4Hz , 1H), 9.42 (s,
 1H).

Working Example 131

【0545】

【Chemical Formula 152】



【0546】

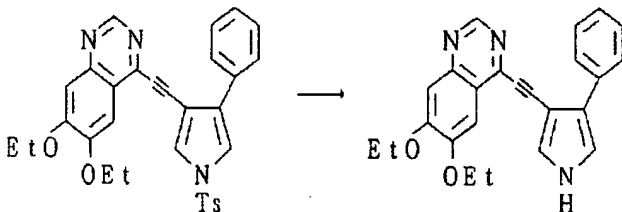
3an(1.0g、3.3mmol)とクロロキノザリン(830mg、3.14mmol)を、実施例7と同様に反応を行い、目的物(870mg、1.62mmol、52%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ
ppm: 1.34(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54(t, J=7.0Hz, 3H),
2.44(s, 3H), 3.63(q, J=7.0Hz, 2H),
4.25(q, J=7.0Hz, 2H), 7.15(s, 1H),
7.24-7.46(m, 7H), 7.68-7.71(m, 1H),
7.70(d, J=8.3Hz, 2H), 7.85(d, J=8.3Hz, 2H),
9.07(s, 1H).

実施例 132

【0547】

【化 153】



【0548】

実施例 131 でトシル体(140mg、0.26mmol)のエタノール(4ml)、THF(2ml)、混合溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml、0.5mmol)を加え、4.5 時間攪拌した。

反応液に 1 規定塩酸水溶液(1ml)を加えジクロロメタンで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール 30:1)にて精製し、目的物(68mg、0.18mmol、68%)を得た。

【0549】

淡黄色結晶

【0546】

3 an (1.0 g, 3.3mmol) with chloroquinazoline (830 mg, 3.14mmol), it reacted in same way as Working Example 7, acquired object compound (870 mg, 1.62mmol, 52%).

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.34 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.54 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.63 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.24 - 7.46 (m, 7H), 7.68 - 7.71 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 9.07 (s, 1H).

Working Example 132

【0547】

【Chemical Formula 153】

【0548】

With Working Example 131 ethanol of tosyl body (140 mg, 0.26mmol) (4 ml), THF (2 ml), 4.5 hours it agitated in mixed solution including 1 normal sodium hydroxide water solution (0.5 ml, 0.5mmol).

In reaction mixture with dichloromethane after extracting, organic layer was washed with saturated saline including 1 normal hydrochloric acid solution (1 ml), solvent after drying and under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate.

residue was refined with silica gel column chromatography (chloroform *chloroform :methanol 30:1), object compound (68 mg, 0.18mmol, 68%) was acquired.

【0549】

pale yellow crystal

m.p.201-204 deg C

m.p.201-204 deg C

IR(KBr)

cm⁻¹:3412,3155,2984,2910,2361,2341,2183,1612,1572,1531,1502,1458,1429,1344,1332,1234,1201,1149,1037,935,852,837,783,752,691

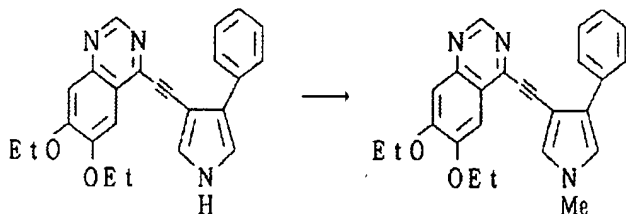
¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.34(t, J=7.0Hz, 3H), 1.55(t, J=7.0Hz, 3H), 3.64(q, J=7.0Hz, 2H), 4.26(q, J=7.0Hz, 2H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.24-7.32(m, 3H), 7.34-7.43(m, 3H), 7.75-7.79(m, 2H), 8.90-9.10(m, 1H), 9.06(s, 1H).

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 1.34 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.64 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.98 - 7.02 (m, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 3H), 7.34 - 7.43 (m, 3H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 8.90 - 9.10 (m, 1H), 9.06 (s, 1H).

| | | |
|---------------------|---------|----------|
| TOF-MS | m/z; 38 | 4 (M+H). |
| TOF-MS | M/Z; 38 | 4 (M+H). |
| 実施例 133 | | |
| Working Example 133 | | |

【0550】

【0550】



【化 154】

【Chemical Formula 154】

【0551】

実施例 132 で得た物質 (50mg、0.13mmol) の DMF (2ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (6.2g、0.16mmol) を加え次いでヨウ化メチル (8.9 μl、0.143mmol) を加えた。

反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。

【0551】

methyl iodide (8.9 μl, 0.143mmol) was added to DMF (2 ml) solution of substance (50 mg, 0.13mmol) which is acquired with Working Example 132 next including 60% sodium hydride (6.2 g, 0.16mmol).

In reaction mixture it extracted with chloroform including water.

organic layer was washed with saturated saline, solvent after drying and under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate.

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=40:1)で精製し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、目的物質(21mg、0.053mmol、41%)を得た。

【0552】

黄色結晶

m.p.136-137.5 deg C

IR(KBr)

cm⁻¹:3427,2982,2934,2361,2341,2189,1612,1570,1502,1452,1417,1400,1359,1342,1232,1201,1155,1037,900,829,775,742,698,653,605,

sodium sulfate .

residue was refined with silica gel column chromatography (chloroform *chloroform :methanol =40:1), crystal which is acquired was washed with ether , object substance (21 mg , 0.053mmol , 41%) was acquired.

【0552】

yellow crystal

m.p.136-137.5 deg C

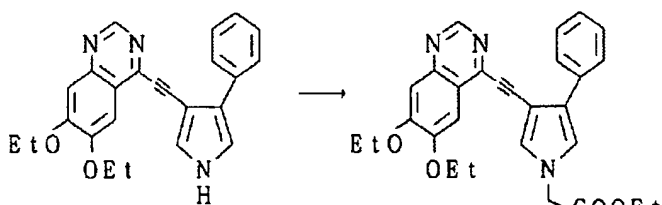
¹H NMR(CDCl₃ ,250MHz) δ
ppm:1.33(t,J=7.0Hz,3H), 1.55(t,J=7.0Hz,3H),
3.61(q,J=7.0Hz,2H), 3.75(s,3H),
4.26(q,J=7.0Hz,2H), 6.79(d,J=2.3Hz,1H),
7.17(d,J=2.3Hz,1H), 7.23-7.40(m,5H),
7.71-7.75(m,2H), 9.05(s,1H).

¹H nmr (CDCl₃ , 250MHz);de
ppm :1.33 (t, J=7.0Hz , 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz , 3H), 3.61 (q, J=7.0Hz , 2H), 3.75 (s, 3H), 4.26 (q, J=7.0Hz , 2H), 6.79 (d, J=2.3Hz , 1H), 7.17 (d, J=2.3Hz , 1H), 7.23 - 7.40 (m, 5H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 9.05 (s, 1H).

| | | | | | | | | |
|---------------------|----------------|--|--|--|--|--|--|--|
| TOF-MS | m/z; 398 (M+H) | | | | | | | |
| TOF-MS | M/Z; 398 (M+H) | | | | | | | |
| 実施例 134 | | | | | | | | |
| Working Example 134 | | | | | | | | |

【0553】

【0553】



【化 155】

[Chemical Formula 155]

【0554】

実施例 132 で得た物質(100mg、0.26mmol)と、
ブromo酢酸エチルエステル(65mg、0.39mmol)を

【0554】

substance which is acquired with Working Example 132 (100 mg , 0.26mmol) with, ethyl bromoacetate ester (65 mg ,

実施例 132 と同様に反応を行い、目的物 (68mg、0.145mmol、55%)を得た。

白色結晶

mp.174-175 deg C

IR(KBr)

cm⁻¹:3425,2982,2953,2363,2202,1739,1614,1570,1500,1458,1444,1363,1313,1232,1205,1161,1035,1024,850,825,777,740,700,628,607,

0.39mmol) itreacted in same way as Working Example 132, acquired object compound (68 mg , 0.1 45mmol , 55%).

white crystal

mp.174-175 deg C

【0555】

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ
ppm:1.32(t,J=7.0Hz,3H), 1.33(t,J=7.0Hz,3H),
1.54(t,J=7.0Hz,3H), 3.63(q,J=7.0Hz,2H),
4.25(q,J=7.0Hz,2H), 4.28(q,J=7.0Hz,2H),
4.68(s,2H), 6.84-6.85(m,1H), 7.22-7.29(m,4H),
7.33-7.39(m,2H), 7.73-7.77(m,2H), 9.05(s,1H).

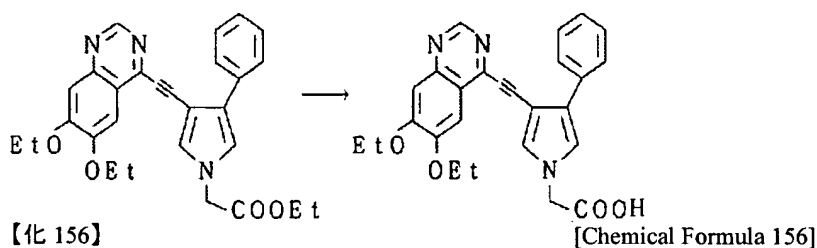
【0555】

¹H nmr (CDCl₃, 300MHz);de
ppm :1.32 (t, J=7.0Hz , 3H), 1.33 (t, J=7.0Hz , 3H), 1.54 (t,
J=7.0Hz , 3H), 3.63 (q, J=7.0Hz , 2H), 4.25 (q, J=7.0Hz ,
2H), 4.28 (q, J=7.0Hz , 2H),4.68 (s, 2H), 6.84 - 6.85 (m,
1H), 7.22 - 7.29 (m, 4H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.73 - 7.77(m,
2H), 9.05 (s, 1H).

| | | | | | | | | |
|---------------------|----------------|--|--|--|--|--|--|--|
| TOF-MS | m/z: 470 (M+H) | | | | | | | |
| TOF-MS | M/Z: 470 (M+H) | | | | | | | |
| 実施例 135 | | | | | | | | |
| Working Example 135 | | | | | | | | |

【0556】

【0556】



【0557】

実施例 134 で得たエチルエステル体(35mg、0.0745mmol)を実施例 8 と同様に加水分解反応を行い、目的物(30mg、0.068mmol、91%)を得た。

【0557】

ethyl ester (35 mg , 0.0745mmol) which is acquired with Working Example 134 hydrolysis reaction was done insame way as Working Example 8, object compound (30 mg , 0.068mmol , 91%) was acquired.

| | | | |
|----------------|---|-----|-----------------------|
| 黄色結晶 | | | |
| yellow crystal | | | |
| 230~2 | 4 | 4°C | 熱分解 |
| 230 - 2 | 4 | 4 * | thermal decomposition |

6,2941,2490,2364,2195,1957,1720,1612,1574,1531,1500,1450,1400,1363,1315,1242,1159,1035,931,898,785,746,698,611

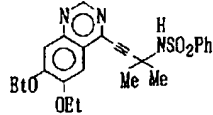
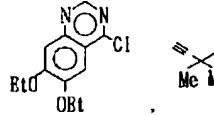
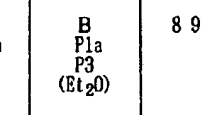
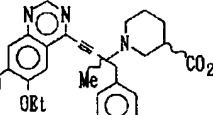
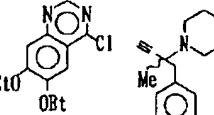
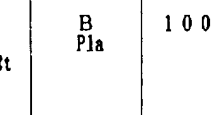
TRANS/
STALLI

¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.30(t, J=6.9Hz, 3H), 1.42(t, J=6.9Hz, 3H), 3.78(q, J=6.9Hz, 2H), 4.26(q, J=6.9Hz, 2H), 4.89(s, 2H), 7.24(d, J=2.1Hz, 1H), 7.26-7.32(m, 3H), 7.38-7.44(m, 2H), 7.59(d, J=2.1Hz, 1H), 7.72-7.73(m, 1H), 7.74-7.75(m, 1H), 8.99(s, 1H), 12.9-13.4(m, 1H). TOF-MS m/z; 442 (M+H)

¹H nmr (DMSO -d₆, 300MHz); de ppm : 1.30 (t, J=6.9Hz , 3H), 1.42 (t, J=6.9Hz , 3H), 3.78 (q, J=6.9Hz , 2H), 4.26 (q, J=6.9Hz , 2H), 4.89 (s, 2H), 7.24 (d, J=2.1Hz , 1H), 7.26 - 7.32 (m, 3H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.59 (d, J=2.1Hz , 1H), 7.72 - 7.73 (m, 1H), 7.74 - 7.75(m, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.9 - 13.4 (m, 1H). TOF-MS m/z; 442 (M+H)

[0558]

[0558]

| 実施例136 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|--|--|-------|----------------------------|
|  |  |  | B Pla P3 (Et ₂ O) | 89 | 黄色粉末結晶 mp 134.5-136.0°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3443, 3096, 2880, 2226, 1613, 1501, 1229, 1165, 1028. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57(t, J=7.0Hz, 3H), 1.72(s, 6H), 4.29(q, J=7.0Hz, 2H), 4.35(q, J=7.0Hz, 2H), 5.19(s, 1H), 7.27-7.42(m, 3H), 7.27(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.88-7.94(m, 2H), 9.01(s, 1H) | | | | | |
| 実施例137 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|  |  |  | B Pla | 100 | 粘稠性赤褐色油状 |
| スペクトルデータ | | | | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.22 and 1.24(2t, J=7.1 and 6.9Hz, 3H), 1.48(s, 3H), 1.50 and 1.51(2t, J=7.0 and 7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=6.9Hz, 3H), 1.43-2.04(m, 4H), 2.52-2.85(m, 3H), 3.02-3.48(m, 4H), 4.00-4.20(m, 4H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.18-7.39(m, 7H), 9.08(s, 1H). | | | | | |

【表 174】

[Table 174]

[0559]

[0559]

【表 175】

[Table 175]

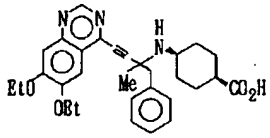
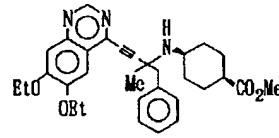
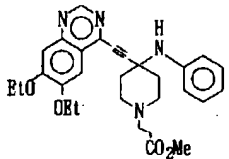
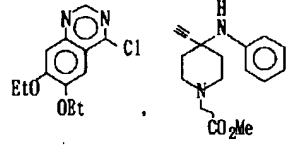
| 実施例138 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|-------|-------|--|-------|-----------------------|
| | | | D P2 | 79 | 黄色顆粒状固体 mp 82-94°C |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDC1 ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.43-1.62(m, 9H), 1.66-2.10(m, 4H), 2.58-2.88(m, 3H), 3.01 and 3.13(2d, J=13.6Hz and 13.3Hz, 1H), 3.32 and 3.38(2d, J=13.3Hz and 13.6Hz, 1H), 3.32-3.52 and 3.58-3.70(m, 1H), 3.88-4.12(m, 2H), 4.283 and 4.275(2q, J=7.0Hz and 7.0Hz, 2H), 7.06 and 7.17(2s, 1H), 7.23-7.39(m, 6H), 9.08 and 9.09(2s, 1H). | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2982, 2938, 2214, 1717, 1499, 1233. | | |
| 実施例139 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | B Pla | 66 | 粘稠性褐色油状 |
| スペクトルデータ ¹ H NMR(CDC1 ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.46(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50-1.76(m, 12H), 1.76-1.90(m, 1H), 1.92-2.05(m, 1H), 2.41(m, 1H), 3.04(s, 2H), 3.12(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.90(q, J=6.9Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.10(s, 1H), 7.20-7.30(m, 4H), 7.35-7.45(m, 2H), 9.07(s, 1H). | | | | | |

【0560】

【0560】

【表 176】

[Table 176]

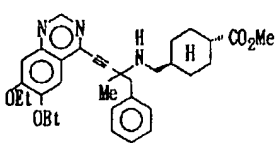
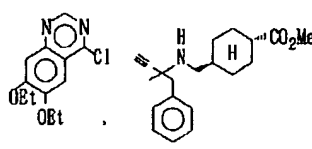
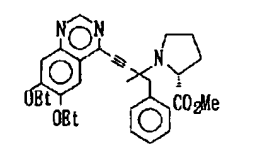
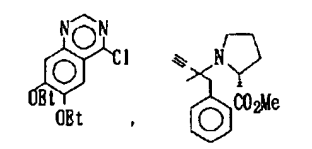
| 実施例140 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率 % | 性状/融点/その他 |
|----------|---|---|-------------------|------|------------------------|
| |  |  | D P3 (EtOH) | 90 | 白色粉末結晶 mp 166-168°C |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2936, 2216, 1684, 1503, 1236, 1051. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.46(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.63(s, 3H), 1.50-1.78(m, 5H), 1.80-1.94(m, 1H), 1.98-2.20(m, 2H), 2.52(m, 1H), 3.06 and 3.13(2d, J=13.1Hz, 2H), 3.05-3.20(m, 1H), 3.92(q, J=7.0Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 4.91(br s, 2H), 7.09(s, 1H), 7.20-7.31(m, 3H), 7.28(s, 1H), 7.37-7.45(m, 2H). | | | |
| 実施例141 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率 % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B P1a P1b | 80 | 茶褐色アモルファス |
| スペクトルデータ | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3387, 2946, 2816, 2220, 1736, 1602, 1499, 1231, 1202, 1036, 750, 694. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37(t, J=6.9Hz, 3H), 1.54(t, J=7.0Hz, 3H), 1.95-2.09(m, 2H), 2.35-2.60(m, 4H), 2.61-2.89(m, 6H), 3.67(q, J=6.9Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 4.25(q, J=7.0Hz, 2H), 6.74-7.05(m, 3H), 7.12-7.26(m, 4H), 9.06(s, 1H). | | | |

【0561】

【表 177】

【0561】

【Table 177】

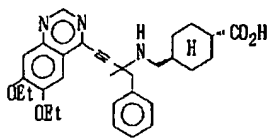
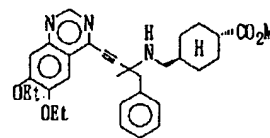
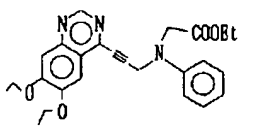
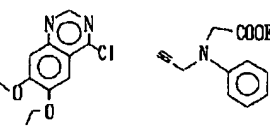
| 実施例142 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|---|-------|----------------------------|
| |  |  | B Pla P3 (MeOH) | 81 | 白色針状結晶 mp 130.0-130.5°C |
| スペクトルデータ | | | IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 2928, 2210, 1728, 1613, 1503, 1435, 1235, 1196, 1046, 901, 700. | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 0.88-1.07 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 3H), 1.47 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.56 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.76-2.06 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.70 and 2.73 (2d, J=11.3 Hz, 2H), 3.07 (2d, J=13.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.96 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.36-7.42 (m, 2H). | | | | | |
| 実施例143 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B Plb | 86 | 粘濁性褐色油状 |
| スペクトルデータ | | | | | |
| ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37 and 1.51 (2s, 3H), 1.47 and 1.48 (2t, J=7.0 Hz and 7.0 Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.86-2.32 (m, 4H), 2.83-3.55 (m, 4H), 3.72 and 3.74 (2s, 3H), 3.90-4.20 (m, 3H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.06-7.50 (m, 7H), 9.09 (s, 1H). | | | | | |

【0562】

【0562】

【表 178】

【Table 178】

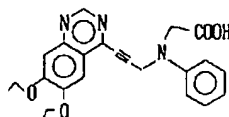
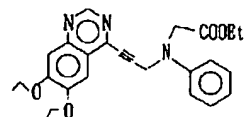
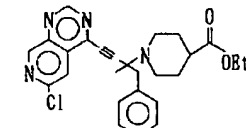
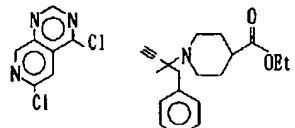
| 実施例144 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|---|---|--|-------|------------------------|
| |  |  | D P3 (EtOH, H ₂ O) | 64 | 白色粉末結晶 mp 150-154°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3459, 2938, 2218, 1698, 1615, 1503, 1460, 1366, 1313, 1235, 1032, 939, 704. | | |
| ¹ H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 0.85-1.05(m, 2H), 1.20-1.55(m, 12H), 1.80-2.00(m, 4H), 2.13(m, 1H), 2.68(m, 2H), 2.95(d, J=13.0Hz, 1H), 3.11(d, J=13.0Hz, 1H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.10-7.50(m, 7H), 9.00(s, 1H). | | | | | |
| 実施例145 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B Pla | 48 | 粘性油状物質 |
| スペクトルデータ | | | IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3447, 2982, 2932, 2361, 2342, 2224, 1612, 1505, 1379, 1363, 1200, 1034, 959, 858, 685. | | |
| ¹ H NMR(CDC1 ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.24(t, J=7.1Hz, 3H), 1.38(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54(t, J=7.0Hz, 3H), 3.76(q, J=7.0Hz, 2H), 4.19(q, J=7.1Hz, 2H), 4.23(s, 2H), 4.25(q, J=7.0Hz, 2H), 4.55(s, 2H), 6.83-6.93(m, 3H), 7.23-7.31(m, 4H), 9.04(s, 1H) | | | | | |

【0563】

【0563】

【表 179】

【Table 179】

| 実施例146 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|----------|---|---|--|-------|--------------|
| |  |  | D P3 (MeOH) | 44 | mp 198-202°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3422, 3057, 2982, 2930, 2485, 2367, 1944, 1717, 1601, 1501, 1451, 1343, 1279, 1213, 1046, 903, 856, 752, 693. SIMS m/z 405 ([M] ⁺ , 30) | | |
| 実施例147 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | B P1a | 17 | 粘稠油状物質 |
| スペクトルデータ | | | IR(neat) ν cm ⁻¹ : 2982, 2811, 2361, 2214, 1728, 1555, 1526, 1445, 1379, 1350, 1263, 1179, 1046, 864, 750, 700. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.27(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(s, 3H), 1.81-1.89(m, 2H), 2.01-2.10(m, 2H), 2.41-2.52(m, 3H), 3.03(d, J=13.4Hz, 1H), 3.27-3.31(m, 1H), 3.29(d, J=13.4Hz, 1H), 3.41-3.46(m, 1H), 4.16(q, J=7.1Hz, 2H), 7.23-7.38(m, 5H), 7.75(s, 1H), 9.33(s, 1H), 9.38(s, 1H). | | |

【0564】

【0564】

【表 180】

【Table 180】

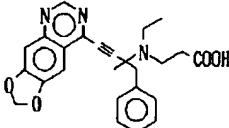
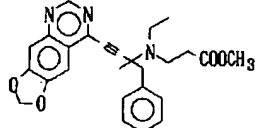
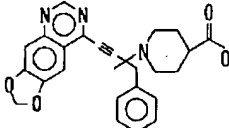
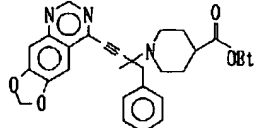
| 実施例148 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|-------|-------|--|-------|-----------|
| | | | B P1a | 79 | 粘稠性油状物質 |
| スペクトルデータ | | | IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3428, 2982, 2930, 2811, 2216, 1728, 1615, 1543, 1462, 1366, 1211, 1179, 1036, 949, 855, 702. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=6.9Hz, 3H), 1.45(s, 3H), 1.75-1.89(m, 2H), 1.99-2.04(m, 2H), 2.39-2.52(m, 3H), 3.04(d, J=13.5Hz, 1H), 3.26(d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.27(m, 1H), 3.29-3.41(m, 1H), 4.15(q, J=6.9Hz, 2H), 6.18(s, 1H), 6.19(s, 1H), 7.24-7.38(m, 7H), 9.06(s, 1H). | | | | | |
| 実施例149 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | B P1a | 77 | 粘稠性油状物質 |
| スペクトルデータ | | | IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3445, 2980, 2670, 2301, 2216, 1732, 1613, 1541, 1462, 1209, 1036, 937, 855, 702. | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.2Hz, 3H), 1.48(s, 3H), 2.56-2.65(m, 2H), 2.92(d, J=13.2Hz, 1H), 2.97(q, J=7.2Hz, 2H), 3.19-3.24(m, 2H), 3.29(d, J=13.2Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 6.17-6.18(m, 2H), 7.22-7.32(m, 5H), 7.33-7.39(m, 2H), 9.05(s, 1H). | | | | | |

[0565]

[0565]

[表 181]

[Table 181]

| 実施例150 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|---|---|--|-------|-----------|
| |  |  | D P3 (MeOH) | 86 | mp 177°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3426, 2988, 2928, 2488, 2363, 2216, 1902, 1703, 1615, 1551, 1462, 1364, 1281, 1219, 1107, 1034, 934, 849, 706 | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.35(t, J=7.5Hz, 3H), 1.60(s, 3H), 2.66(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(d, J=12.9Hz, 1H), 3.10(q, J=7.5Hz, 1H), 3.13(q, J=7.5Hz, 1H), 3.29(t, J=6.6Hz, 2H), 3.39(d, J=12.9Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 6.20(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.27-7.40(m, 6H), 9.00(s, 1H). | | | | | |
| 実施例151 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| |  |  | D P3 (MeOH) | 69 | mp 216°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3416, 2928, 2512, 2361, 2216, 1923, 1715, 1549, 1481, 1462, 1368, 1223, 1036, 937, 858, 706 | | |
| | | | SIMS m/z = 444 ([M+H] ⁺ 20) | | |

【0566】

【0566】

【表 182】

【Table 182】

| 実施例152 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|---|-------|-------|---|-------|--------------|
| | | | B P1a | 91 | 粘濁性油状物質 |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3445, 2830, 2805, 2367, 2211, 1730, 1605, 1534, 1445, 1414, 1188, 1046, 968, 787, 702. SIMS m/z 472 ($[M+H]^+$, 20) | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.44(s, 3H), 1.81-1.87(m, 2H), 1.97-2.02(m, 2H), 2.30-2.54(m, 3H), 3.07(d, J=13.4Hz, 1H), 3.15(s, 6H), 3.24-3.28(m, 1H), 3.26(d, J=13.4Hz, 1H), 3.40-3.48(m, 1H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 6.64(s, 1H), 7.22-7.30(m, 3H), 7.33-7.37(m, 2H), 8.99(s, 1H), 9.14(s, 1H). | | | | | |
| 実施例153 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
| | | | D P3 (MeOH) | 75 | mp 209-210°C |
| スペクトルデータ | | | IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3424, 2936, 2517, 2365, 2214, 1919, 1709, 1626, 1562, 1495, 1427, 1372, 1300, 1225, 1065, 905, 704. | | |
| ¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 300MHz) δ ppm: 1.36(s, 3H), 1.56-1.65(m, 2H), 1.93-1.97(m, 2H), 2.26-2.40(m, 3H), 3.06(d, J=13.2Hz, 1H), 3.18-3.22(m, 1H), 3.20(d, J=13.2Hz, 1H), 3.36-3.40(m, 1H), 4.44-4.46(m, 4H), 7.21-7.31(m, 3H), 7.36-7.38(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.43(s, 1H), 9.00(s, 1H), 12.13(s, 1H). | | | | | |

【0567】

【0567】

【表 183】

【Table 183】

| 実施例154 | 目的化合物 | 出発化合物 | 方法 | 収率, % | 性状/融点/その他 |
|--|-------|-------|----------|-------|-----------|
| | | | B P1a | 56 | 粘濁性油状物質 |
| スペクトルデータ | | | | | |
| ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.0Hz, 3H), 1.43(s, 3H), 1.78-1.86(m, 4H), 2.39-2.56(m, 3H), 3.07(d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.28(m, 1H), 3.26(d, J=13.5Hz, 1H), 3.42-3.46(m, 1H), 4.14(q, J=7.0Hz, 2H), 4.39-4.44(m, 4H), 7.24-7.38(m, 5H), 7.43(s, 1H), 7.52(s, 1H), 9.07(s, 1H). | | | | | |

【0568】

【0568】

合成例 57

synthesis example 57

以下のルートに従って 3am を合成した。

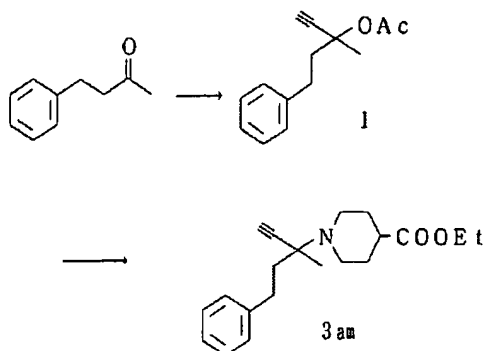
Following to root below, it synthesized 3 am.

【0569】

【0569】

【化 157】

【Chemical Formula 157】



【0570】

1) 0.5M エチルマグネシウムクロリド THF 溶液 (104ml, 52mmol) に、ベンジルアセトン (7g, 47.2mmol) を滴下した。

次いで、反応液に無水酢酸 (5.36ml, 56.5mmol) を滴下した。

反応液に 1N HCl 水溶液 (60ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=8:1) で精製し、1 (9.5g, 44mmol, 93%) を得た。

1: ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.74 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.09-2.31 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 7.16-7.35 (m, 5H).

【0571】

2) アセテート (1) (5g, 23mmol) の THF (50ml) 溶液に塩化銅 (I) (161mg, 1.6mmol)、イソニペコチン酸エチル (8.71g, 55.4mmol) を加え、3 時間加熱還流した。

反応液を室温とし、減圧下濃縮した後、エーテルで抽出した。

これを、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、3N HCl 水溶液で抽出した。

この水層をエーテルで洗浄後、2N NaOH 水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。

【0570】

1) 0.5 benzyl acetone (7 g, 47.2mmol) was dripped to Methinyl magnesium chloride THF solution (104 ml, 52mmol).

Next, acetic anhydride (5.36 ml, 56.5mmol) was dripped to reaction mixture.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including 1 N HCl water solution (60 ml).

organic layer was washed in order of saturated saline, sodium bicarbonate water solution, saturated saline, after drying solvent under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate.

residue was refined with silica gel column chromatography (hexane *hexane:ethylacetate = 8:1), 1 (9.5 g, 44mmol, 93%) was acquired.

1: ^1H nmr (CDCl_3 , 250MHz); δ ppm: 1.74 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.09 - 2.31 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.75 - 2.90 (m, 2H), 7.16 - 7.35 (m, 5H).

【0571】

2) 3 hours heating and refluxing it made THF (50 ml) solution of acetate (1) (5 g, 23mmol) copper (I) chloride (161 mg, 1.6mmol), including isonipecotic acid ethyl (8.71 g, 55.4mmol).

It designated reaction mixture as room temperature; after under vacuum concentrating, it extracted with ether.

After washing this, in order of ammonium chloride aqueous solution, saturated saline, it extracted with 3 N HCl water solution.

this water layer with ether after washing, was extracted with dichloromethane including 2 N NaOH aqueous solution and sodium bicarbonate water solution.

With saturated saline after washing, drying organic layer with anhydrous sodium sulfate, under vacuum it concentrated.

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3am(5.02g、16mmol、69%)を得た。

【0572】

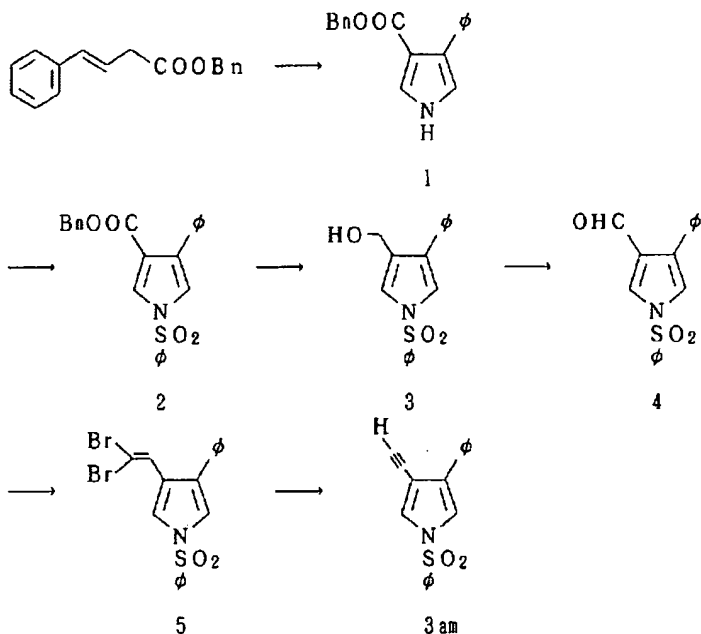
3am; ^1H NMR(CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.25(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.40(s, 3H), 1.75-1.85(m, 2H), 1.90-2.00(m, 4H), 2.20-2.30(m, 3H), 2.33(s, 1H), 2.70-2.78(m, 2H), 3.00-3.21(m, 2H), 4.13(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.17-7.21(m, 2H), 7.25-7.32(m, 3H).

合成例 58

以下のルートに従って 3an を合成した。

【0573】

【化 158】



【0574】

1) ケイ酸ベンジルエステル(1.2g、5mmol)と、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド(976mg、5mmol)のエーテル(10ml)、DMSO(5ml)混合溶液を NaH(60%、240mg、6mmol)のエーテル(10ml)懸濁液に滴下し、15分撹拌した。

反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。

residue was refined with silica gel column chromatography (hexane *hexane :ethylacetate =4 : 1), 3 am (5.02 g, 16mmol , 69%) were acquired.

【0572】

3 am; ^1H nmr (CDCl_3), 250MHz); de ppm : 1.25 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.75 - 1.85 (m, 2H), 1.90 - 2.00 (m, 4H), 2.20- 2.30 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.70 - 2.78 (m, 2H), 3.00 - 3.21 (m, 2H), 4.13 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.17 - 7.21 (m, 2H), 7.25 - 7.32 (m, 3H).

synthesis example 58

Following to root below, it synthesized 3 an.

【0573】

【Chemical Formula 158】

【0574】

1) silicic acid benzyl ester (1.2 g, 5mmol) with, ether of p-toluene sulfonyl methyl iso cyanide (976 mg , 5mmol) (10 ml), it dripped the DMSO (5 ml) mixed solution to ether (10 ml) suspension of NaH (60% and 240 mg , 6mmol) , 15 min agitated.

You poured water to reaction mixture , extracted with ethylacetate .

With saturated saline after washing, drying organic layer with anhydrous sodium sulfate , it removed solvent under vacuum .

得られた結晶をエーテルで洗浄し、1(864mg、3.12mmol、62%)を得た。

【0575】

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 5.22(s, 2H), 6.76-6.79(m, 1H), 7.23-7.37(m, 8H), 7.44-7.54(m, 3H), 8.40-8.60(m, 1H).

2) 1(864mg、3.12mmol)の THF(10ml)溶液にトリエチルアミン(650 μl、4.66mmol)、ジメチルアミノピリジン(189mg、1.55mmol)、p-トルエンスルホンクロリド(711mg、3.73mmol)を加え、3.5 時間攪拌した。

反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)にて精製し、2(1.29g、3.0mmol、96%)を得た。

【0576】

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.43(s, 3H), 5.18(s, 2H), 7.12(d, J=2.7Hz, 1H), 7.23-7.41(m, 12H), 7.80-7.84(m, 2H), 7.85(d, J=2.7Hz, 1H).

3) 2(2.76g、6.4mmol)の THF(70ml)溶液にリチウムアルミニウムヒドリド(291mg、7.7mmol)を加え、40 分攪拌した。

反応液に水(0.3ml)3 規定水酸化ナトリウム水溶液(0.3ml)、水(0.9ml)の順に加え上清を濾取した後、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1 → 酢酸エチル)にて精製し、3(1.94g、5.9mmol、92%)を無色油状物質として得た。

【0577】

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.41(s, 3H), 4.59(s, 1H), 4.61(s, 1H), 7.23-7.40(m, 7H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.80(d, J=8.4Hz, 2H).

4) 3(1.94g、5.9mmol)のジクロロメタン(100ml)溶液に二酸化マンガン(7.8g)を加え、7 時間攪拌した。

反応液をセライト-シリカゲルを用い濾過し、濾液を減圧下濃縮し、4(1.66g、5.1mmol、86%)を得た。

crystal which it acquires was washed with ether, 1 (864 mg, 3.12mmol, 62%) was acquired.

【0575】

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 5.22 (s, 2H), 6.76 - 6.79 (m, 1H), 7.23 - 7.37 (m, 8H), 7.44 - 7.54 (m, 3H), 8.40 - 8.60 (m, 1H).

2) 3.5 hours it agitated in THF (10 ml) solution of 1 (864 mg, 3.12mmol) triethylamine (650 μl, 4.66mmol), dimethylamino pyridine (189 mg, 1.55mmol), including p-toluene sulfonyl chloride (711 mg, 3.73mmol).

You poured ammonium chloride aqueous solution to reaction mixture, extracted with ethylacetate.

With saturated saline after washing, drying organic layer with anhydrous sodium sulfate, it removed solvent under vacuum.

residue was refined with silica gel column chromatography (hexane:ethylacetate 4:1), 2 (1.29 g, 3.0mmol, 96%) were acquired.

【0576】

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 2.43 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.12 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.23 - 7.41 (m, 12H), 7.80 - 7.84 (m, 2H), 7.85 (d, J=2.7Hz, 1H).

3) 40 minutes it agitated in THF (70 ml) solution of 2 (2.76 g, 6.4mmol) including the lithium aluminum hydride (291 mg, 7.7mmol).

After filtering supernatant water (0.3 ml) 3 rule sodium hydroxide water solution (0.3 ml), in addition to the order of water (0.9 ml), solvent under vacuum was removed in the reaction mixture.

It refined residue with silica gel column chromatography (hexane:ethylacetate = 4:1 *ethylacetate), it acquired 3 (1.94 g, 5.9mmol, 92%) as colorless oil.

【0577】

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 2.41 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 7.23 - 7.40 (m, 7H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H).

4) 7 hours it agitated in dichloromethane (100 ml) solution of 3 (1.94 g, 5.9mmol) including the manganese dioxide (7.8 g).

reaction mixture was filtered making use of celite-silica gel, filtrate under the vacuum was concentrated, 4 (1.66 g, 5.1mmol, 86%) were acquired.

【0578】

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.44(s, 3H), 7.23(d, J=2.4Hz, 1H), 7.33-7.45(m, 7H), 7.85(d, J=8.5Hz, 2H), 7.86(d, J=2.4Hz, 1H), 9.89(s, 1H).

5) 4(1.66g, 5.1mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液にトリフェニルホスフィン(2.68g, 10.2mmol)を加え、氷冷下、四臭化炭素(1.86g, 5.6mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液を滴下し、40分撹拌した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカ(10g)を加え、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1→ジクロロメタン)にて精製し、5(2.33g, 4.85mmol, 95%)を白色結晶として得た。

【0579】

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.43(s, 3H), 7.16-7.17(m, 2H), 7.26-7.43(m, 7H), 7.85(d, J=8.3Hz, 2H), 7.90-7.91(m, 1H).

2) 5(616mg, 1.28mmol)のTHF(13ml)溶液に、-78 deg Cにて、1.59Mノルマルブチリチウムヘキサン溶液(2.78ml, 4.42mmol)を滴下した。

反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、室温とし、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル 9:1)で精製し、3a(163mg, 0.51mmol, 40%)を得た。

【0580】

¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.42(s, 3H), 3.10(s, 1H), 7.25(d, J=2.4Hz, 1H), 7.26-7.38(m, 5H), 7.45(d, J=2.4Hz, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80(d, J=8.4Hz, 2H).

合成例 59

【0581】

【化 159】

【0578】

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 2.44 (s, 3H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 7H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

5) It dripped dichloromethane (15 ml) solution of under ice cooling, carbon tetrabromide (1.86 g, 5.6mmol) to dichloromethane (50 ml) solution of 4 (1.66 g, 5.1mmol) including triphenyl phosphine (2.68 g, 10.2mmol), 40 minutes agitated.

Including sodium bicarbonate water solution, with dichloromethane after extracting, after washing organic layer with saturated saline, drying with anhydrous sodium sulfate, it removed solvent under vacuum including silica (10 g).

It refined residue with silica gel chromatography (hexane:ethylacetate=9:1 *dichloromethane), it acquired 5 (2.33 g, 4.85mmol, 95%) as white crystal.

【0579】

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 2.43 (s, 3H), 7.16 - 7.17 (m, 2H), 7.26 - 7.43 (m, 7H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.90 - 7.91 (m, 1H).

2) In THF (13 ml) solution of 5 (616 mg, 1.28mmol), - with 78 deg C, 1.59 Mn-butyl lithium hexane solution (2.78 ml, 4.42mmol) were dripped.

It made room temperature in reaction mixture including ammonium chloride aqueous solution, extracted with the ethylacetate.

With saturated saline after washing, drying organic layer with anhydrous sodium sulfate, it removed solvent under vacuum.

residue was refined with silica gel column chromatography (hexane *hexane:ethylacetate 9:1), 3a (163 mg, 0.51mmol, 40%) were acquired.

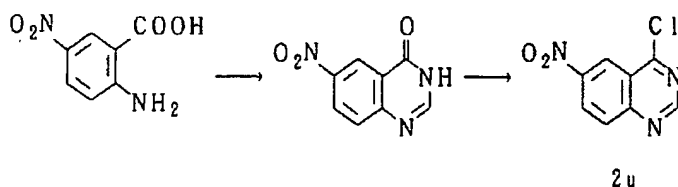
【0580】

¹H nmr (CDCl₃, 250MHz); de ppm: 2.42 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 5H), 7.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H).

synthesis example 59

【0581】

[Chemical Formula 159]



【0582】

上記の様に特開平 6-73025 号公報の記述に従って、4-クロロ-6-ニトロキノザリン 2u を 5-ニトロアントラニス酸より合成した。

試験例 1

本発明のチロシンキナーゼ阻害剤について、チロシンキナーゼ阻害活性および癌細胞増殖阻害作用について評価するため、部分的に精製されたヒト EGF(上皮性細胞増殖因子)受容体チロシンキナーゼ活性測定系およびヒト癌細胞を用いた細胞培養系において試験を行った。

さらに、阻害活性の強さを比較、評価するために、特許あるいは文献で開示されている既存のチロシンキナーゼ阻害剤のうち、比較的活性の高いものを同時に試験を行った。

【0583】

(1)チロシンキナーゼ活性阻害作用

(測定方法)

チロシンキナーゼ活性阻害作用は、ヒト扁平上皮癌由来の A431 細胞株より部分的に精製された EGF 受容体を用い、Linda J.Pike らの Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 79, 1433 (1982) 記載のチロシンキナーゼ活性測定方法を改良して行った。

【0584】

詳しい方法は以下の通りである。

A431 細胞を牛胎児血清(FBS)10%を含むダルベッコ変法イーグル培地中(DMEM)で 37 deg C、5%炭酸ガス下で培養し、この細胞を 10mM N-2-ハイドロキシエチルピペラジノ-N'-2-エタンスルホン酸(Hepes)緩衝液(pH7.4)、0.25M サッカロース、0.1mM EDTA を含む溶液中でホモジネート後、3000g で 5 分間遠心分離し、更にその上清を 100,000 × g で 30 分間遠心分離を行い A431 細胞膜画分を得、これを酵素源である部分精製 EGF 受容体として測定に供した。

【0582】

Above-mentioned way following to description of Japan Unexamined Patent Publication Hei 6-73025 disclosure, itsynthesized 4 -chloro -6-nitro quinazoline 2u from 5 -nitro -anthra varnish acid .

Test Example 1

In order evaluation to do concerning tyrosine kinase inhibitor of evaluation >this invention of the tyrosine kinase inhibitor of <this invention, concerning tyrosine kinase inhibiting activity and cancer cell growth inhibition, it tested the partially in human EGF (epithelial cell proliferation factor) receptor tyrosine kinase activity measurement system which was refined and cell culture system which uses human cancer cell.

Furthermore, it compared strength of inhibiting activity, in order evaluation todo, among existing tyrosine kinase inhibitor which are disclosed with patent or literature, it tested those where activity is high relatively simultaneously.

【0583】

(1) tyrosine kinase activity inhibition action

(measurement method)

It operated tyrosine kinase activity inhibition, improving tyrosine kinase activity measurement method which is stated in Proceedings of the National academy of Sciences of the U.S.A. 79, 1433 (1982) of Linda J.Pike and others partially making use of EGF receptor which was refined from A431 cell line of human epidermoid cancer derivation.

【0584】

Detailed method is as follows.

A431 cell fetal calf serum (FBS) with (DMEM) in Dulbecco-modified Eagle's medium which includes 10% the culture was done under 37 deg C, 5% carbon dioxide gas, this cell 10 mM N- 2- hydroxy ethyl piperazino -N'-2- ethane sulfonic acid (Hepes) buffer (pH 7.4), in the solution which includes 0.25 Msaccharose, 0.1 mM EDTA after homogenate, 5 min centrifugal separation was done with 3000 g, furthermore supernatant to do 30 min centrifugal separation with 100,000 X g and obtain A431 plasma membrane fraction, was offered to measurement this as portion refining EGF receptor which is a common source.

EGF receptor which is a enzyme source .

【0585】

上記の A431 細胞膜画分(10~15 μ g)、30mM Hepes 緩衝液 (pH7.7)、2mM MnCl_2 、100 μ M Na_3VO_4 、およびジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した被検物質(終濃度 1% DMSO)の反応混液に、100ng の EGF を加えた後、合成基質 RR-SRC ペプチド (Arg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Arg-Gly)75 μ g、10 μ M γ -³²P-アデノシン三リン酸(37Kbp)を加えて反応を開始した。

このときの容量は 60 μ l である。

尚、RR-SRC ペプチドは、EGF 受容体のチロシンキナーゼの基質となる合成基質となるものであり、src の遺伝子産物中リン酸化されるチロシン残基を含むアミノ酸配列を有する。

【0586】

反応は氷中にて 30 分間行い、10mg/ml 牛血清アルブミンを 6 μ l と 20%トリクロロ酢酸を 25 μ l 加えて反応を停止し、そのまま氷中に 30 分間放置した。

次に 5000 \times g で 2 分間遠心した後、上清を 40 μ l サンプリングして P81 ホスホセルロースペーパーに吸着させた。

これを 30%酢酸水に 15 分間浸して固定し、15%酢酸水に 15 分間浸して洗浄(洗浄は 4 回繰り返し行った)、液体シンチレーションカウンターで P81 ホスホセルロースペーパーに付着した ³²P のカウントを測定し、この値を A とした。

同時に被検物質を添加しない反応、被検物質および EGF 共に添加しない反応のカウントも測定し、各々 B、C とした。

これらの値から、チロシンキナーゼ阻害率は、下記の式により求められる。

【0587】

【数 1】

阻害率(%)=100-{(A-C)/(B-C)} \times 100

【0588】

被検物質の添加濃度を变化させて得られた阻害率より IC₅₀ 値(50%阻害濃度)を算出した。

【0585】

Above-mentioned A431 plasma membrane fraction (10 - 15; μ g), 30 mM Hepesbuffer (pH 7.7), in 2 mM MnCl_2 , 100; μ M Na_3VO_4 , and the reaction mixture of detected substance (final concentration 1% DMSO) which is melted in dimethyl sulfoxide (DMSO), after adding EGF of 100 ng, reaction was started synthetic substrate RR-SRC peptide (Arg-Arg-Leu-Ile -Glu -Asp -Ala -Glu -Tyr -Ala -Ala -Arg-Gly) 75; μ g, 10; μ M γ -³²P-adenosine triphosphate including (37 Kbp).

volume at time of this is 60; μ l .

Furthermore RR-SRC peptide being something which becomes synthetic substrate which becomes substrate of tyrosine kinase of EGF receptor, phosphorylation in gene product of src has amino acid sequence which includes tyrosine residue which is done.

【0586】

It reacted, 30 min 10 mg/ml bovine serum albumin 25; μ l added 6; μ l and 20% trichloroacetic acid in ice and stopped reaction, 30 min left that way in the ice .

Next 2 min centrifugation after doing, 40; μ l sampling doing supernatant with 5000 X g, it adsorbed into P81 phospho cellulose paper .

15 min soaking this in 30% acetic acid water, it locked, 15 min soaked in 15% acetic acid water and washed and (Washing does 4 times repetition), it measured count of the ³²P which with liquid scintillation counter deposits in P81 phospho cellulose paper, designated this value as A.

Both reaction, detected substance and EGF which do not add detected substance simultaneously it measured also count of reaction which does not add, made each B, C .

From these values, tyrosine kinase inhibition ratio is sought from below-mentioned formula furthermore.

【0587】

[Mathematical Formula 1]

inhibition ratio (%) = 100 - { (A - C) / (B - C) } \times 100

【0588】

It calculated IC₅₀ value (50% inhibition concentration) from inhibition ratio which changing, acquires addition concentration of detected substance.

(2)癌細胞増殖阻害作用

(測定方法)

ヒト鼻咽癌である KB 細胞は、その細胞表面上に EGF 受容体を過剰に保有している。

この KB 細胞を用いて、培養癌細胞の増殖に対する被検物質の効果の検討を以下の方法で行った。

【0589】

96well dish 上に、KB 細胞を 2.5×10^3 cell/well に播種し、10%FBS, 50U/ml ペニシリン及び 50 μ g/ml ストレプトマイシン含有 DMEM:F12(1:1)培地中で、37 deg C、5%炭酸ガス条件下で 1 日培養後、DMSO に溶解した被検物質を培地中に添加し(DMSO 終濃度<0.1%)、上記条件下で 3 日間培養した。なお被検物質は 24 時間おきに培地と共に交換した。

【0590】

生細胞数のカウントは、Michael C.Alley らの CancerReserch 48,589(1988)記載の測定法を参考に、MTT(3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide)試薬を用い 540nm と 660nm の 2 波長の比色定量より求め、その値を a とした。

同時に被検物質を加えない時の生細胞数のカウントも測定し、その値を b とした。

細胞増殖阻害率は、下記の式により求められる。

【0591】

【数 2】

$$\text{阻害率(\%)} = \{(b-a)/b\} \times 100$$

【0592】

被検物質の添加濃度を変化させて得られた阻害率より IC₅₀ 値(50%阻害濃度)を算出した。

以上の結果を表に示す。

表中、Enz は、チロシンキナーゼ阻害率を、Cell は、細胞増殖阻害率を表わす。

【0593】

【表 184】

addition concentration of detected substance .

(2) cancer cell growth inhibition

(measurement method)

KB cell which is a human nose laryngopharynx cancer on cell surface possesses EGF receptor in the excess .

Making use of this KB cell , it examined effect of detected substance for themultiplication of culture cancer cell with method below.

【0589】

On 96 well dish, seed it did KB cell in 2.5×10^3 cell/well, in 10% FBS, 50U/ml penicilin and 50 μ g/ml streptomycin content DMEM :F12 (1: 1) culture medium , 1 day culture later, it added detected substance which is melted in DMSO in culture medium under 37 deg C, 5%carbon dioxide gas condition and (DMSO final concentration <0.1 %) , 3-day period culture it did under above-mentioned condition . Furthermore with culture medium you exchanged detected substance to every 24 hours.)

【0590】

count of living cell number sought measurement method which is stated in CancerReserch 48, 589 (1988) of Michael C.Alley and others from reference, from colorimetry of 2 wavelength of 540 nm and 660 nm making use of MTT (3 - {4 and 5 -Dimethylthiazol-2- yl } - 2 and 5 -diphenyltetrazolium bromide) reagent ,designated value as a.

When adding detected substance simultaneously, it measured also count of living cell number , designated value as b.

cell proliferation inhibition ratio is sought from below-mentioned formula furthermore.

【0591】

[Mathematical Formula 2]

$$\text{inhibition ratio (\%)} = \{ (b-a) / b \} \times 100$$

【0592】

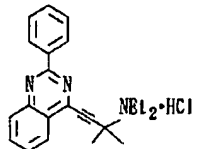
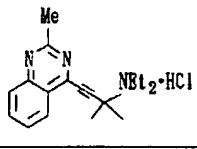
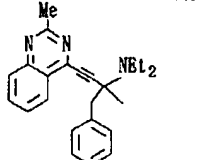
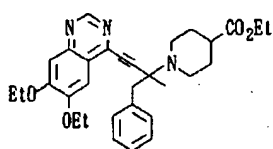
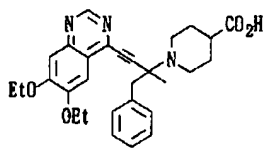
It calculated IC₅₀ value (50% inhibition concentration) from inhibition ratio which changing,acquires addition concentration of detected substance .

Result above is shown in chart.

As for in the table , Enz, tyrosine kinase inhibition ratio , as for Cell (0092 - 8674), cell proliferation inhibition ratio isdisplayed.

【0593】

[Table 184]

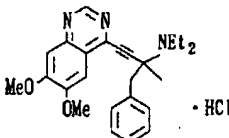
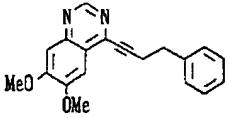
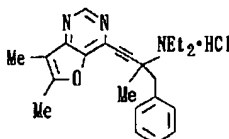
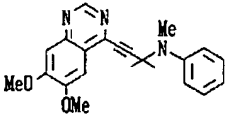
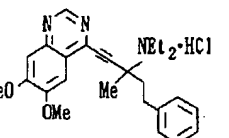
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 2 |  | 14 | 0.89 |
| 4 |  | 22 | 0.76 |
| 6 |  | 12 | 0.23 |
| 7 |  | 0.061 | 7.6 |
| 8 |  | 0.020 | 2.9 |

【0594】

【表 185】

[0594]

[Table 185]

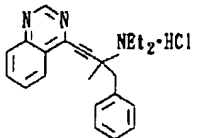
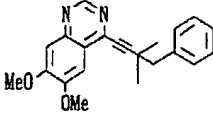
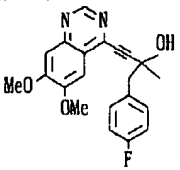
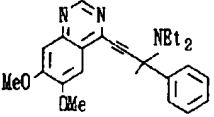
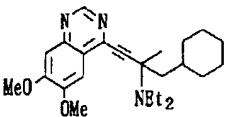
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|--|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 1 0 |  • HCl | 0.003 | 1.4 |
| 1 2 |  | 0.014 | 2 |
| 1 5 |  • HCl | 1.7 | 8.0 |
| 1 6 |  | 0.080 | 23.4 |
| 1 8 |  • HCl | 1.2 | 0.12 |

【0595】

[0595]

【表 186】

[Table 186]

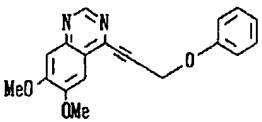
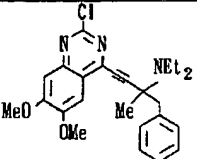
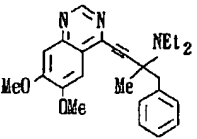
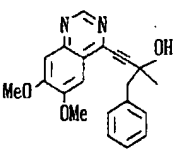
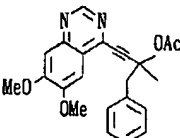
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 2 0 |  | 0.031 | 0.18 |
| 2 1 |  | 0.013 | 6.1 |
| 2 2 |  | 0.0054 | 0.66 |
| 2 6 |  | 7.3 | 6.2 |
| 2 7 |  | 1.1 | 0.78 |

【0596】

[0596]

【表 187】

[Table 187]

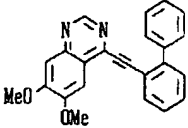
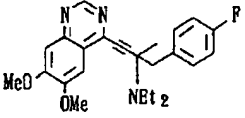
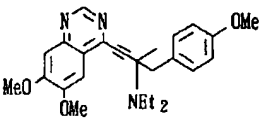
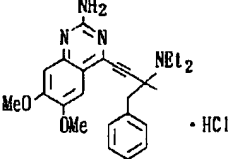
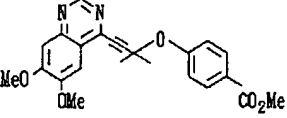
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|---------|
| | | E n z | C e l l |
| 2 8 |  | 0.015 | 2.2 |
| 2 9 |  | 4.6 | 0.5 |
| 3 2 |  | 0.20 | 4.6 |
| 3 3 |  | 0.0087 | 0.62 |
| 3 4 |  | 0.013 | 0.44 |

【0597】

【表 188】

【0597】

【Table 188】

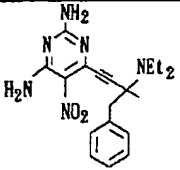

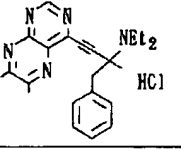
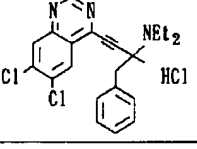
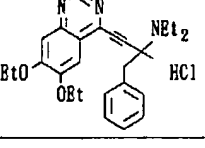
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 3 5 |  | 0.026 | 25.9 |
| 3 6 |  | 0.0024 | 1.5 |
| 3 7 |  | 0.24 | 1.4 |
| 3 9 |  | 0.073 | 1.6 |
| 4 0 |  | 9.6 | 1 |

【0598】

[0598]

【表 189】

[Table 189]

| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 4 1 |  | 2.0 | 0.15 |
| 4 4 |  | 0.28 | 0.29 |
| 4 5 |  | 1.6 | <0.5 |
| 4 7 |  | 1.4 | 0.25 |
| 4 9 |  | 0.0068 | 2.9 |

【0599】

[0599]

【表 190】

[Table 190]

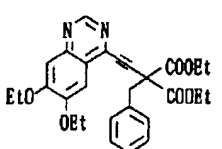
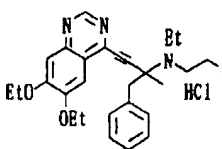
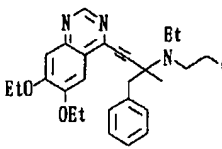
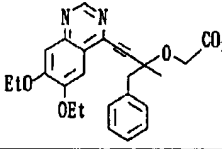
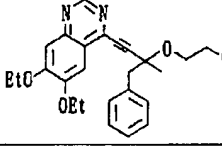
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|-------|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 5 0 | | 0.043 | 0.27 |
| 5 1 | | 14 | 0.20 |
| 5 2 | | 0.044 | 1.9 |
| 5 4 | | 2.9 | 8.9 |
| 5 6 | | 0.019 | 2.4 |

【0600】

[0600]

【表 191】

[Table 191]

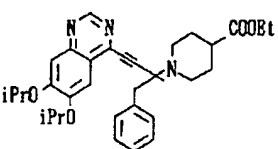
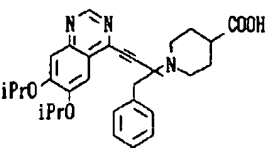
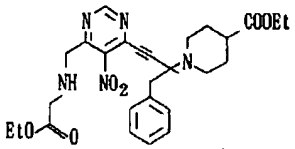
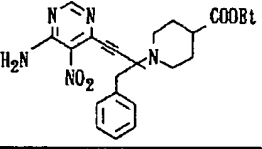
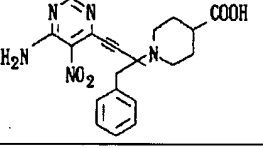
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 5 7 |  | 0.77 | 4.0 |
| 5 9 |  | 0.0058 | 2.6 |
| 6 0 |  | 0.0063 | 1.6 |
| 6 2 |  | 0.019 | 1.2 |
| 6 3 |  | 0.013 | 11.0 |

【0601】

【表 192】

[0601]

[Table 192]

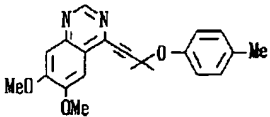
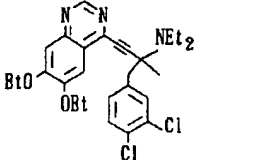
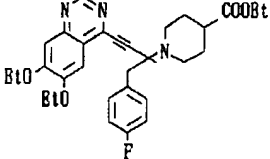
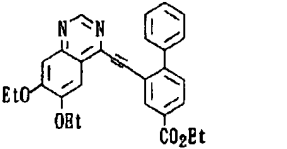
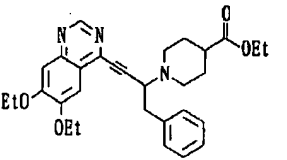
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 6 4 |  | 0.20 | 8.8 |
| 6 5 |  | 0.021 | 3.6 |
| 6 6 |  | >100 | 0.17 |
| 6 7 |  | 1.7 | 0.14 |
| 6 8 |  | 1.3 | 7.2 |

【0602】

【0602】

【表 193】

【Table 193】

| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|------|
| | | Enz | Cell |
| 69 |  | 0.097 | 0.6 |
| 70 |  | 0.044 | 8.3 |
| 71 |  | 0.015 | 9.3 |
| 72 |  | 51 | 17.1 |
| 73 |  | 0.25 | 11.3 |

【0603】

[0603]

【表 194】

[Table 194]

| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|-------|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 7 4 | | 0.062 | 2.0 |
| 7 5 | | 0.013 | 19.0 |
| 7 6 | | 0.091 | |
| 7 7 | | 0.033 | 7.6 |
| 7 8 | | 5.0 | 0.97 |

【0604】

【0604】

【表 195】

【Table 195】

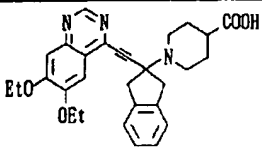
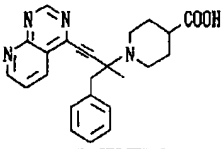
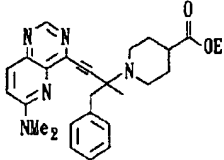
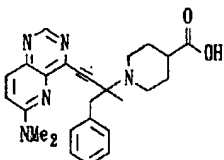
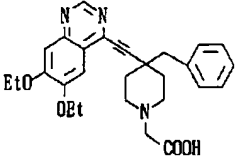
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|-------|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 7 9 | | 0.0059 | 4.2 |
| 8 0 | | 0.37 | 15.1 |
| 8 1 | | 0.026 | 10 |
| 8 2 | | 0.018 | >100 |
| 8 3 | | 5.9 | 38.6 |

【0605】

【表 196】

【0605】

【Table 196】

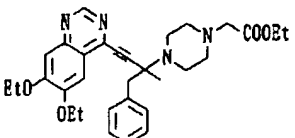
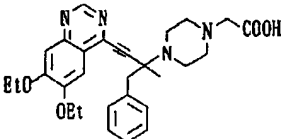
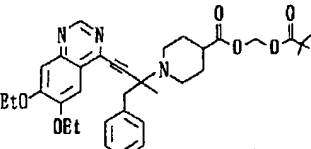
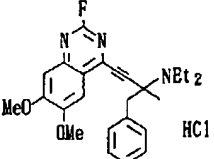
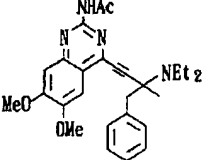
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|----------------|
| | | En z | C e l l |
| 8 4 |  | 10 | >100 (57.1) |
| 8 5 |  | 0.53 | 5.2 |
| 8 6 |  | 0.18 | 6.3 |
| 8 7 |  | 0.073 | 0.073 |
| 8 8 |  | 0.086 | >100 |

【0606】

【表 197】

[0606]

[Table 197]

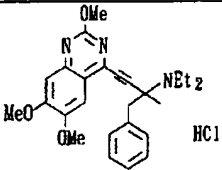
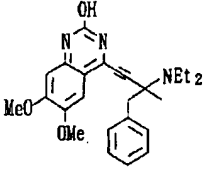
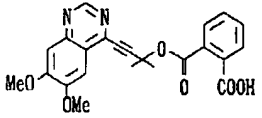
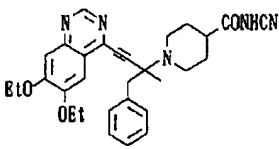
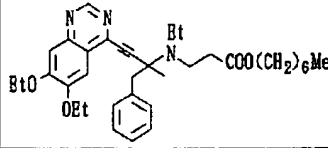
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|------|
| | | Enz | Cell |
| 89 |  | 0.041 | 37.5 |
| 90 |  | ~0.01 | 46.5 |
| 91 |  | 0.16 | 10 |
| 93 |  | 0.19 | 0.23 |
| 94 |  | 5.1 | 2.8 |

【0607】

【表 198】

[0607]

[Table 198]

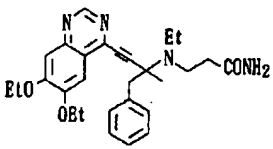
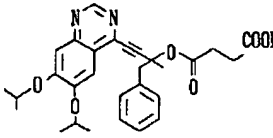
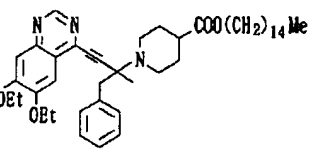
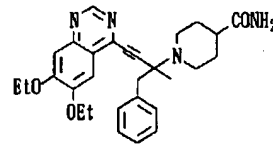
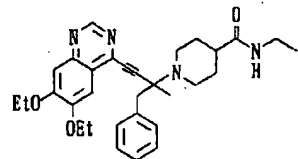
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-------|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 9 6 |  | 3.0 | 1.4 |
| 9 7 |  | 101 | >100 |
| 9 9 |  | 88 | 5.4 |
| 1 0 0 |  | 0.025 | 23.2 |
| 1 0 1 |  | 1.2 | 10.3 |

[0608]

【表 199】

[0608]

[Table 199]

| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-------|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 1 0 2 |  | 0.0059 | 6.5 |
| 1 0 3 |  | 0.024 | 0.36 |
| 1 0 5 |  | 31 | 7.1 |
| 1 0 6 |  | 0.012 | 4.3 |
| 1 0 7 |  | 0.044 | |

【0609】

【表 200】

【0609】

【Table 20 0】

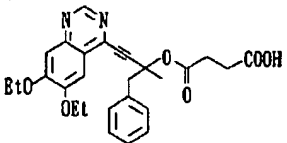
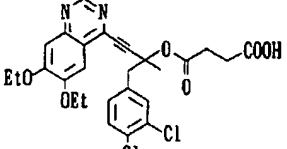
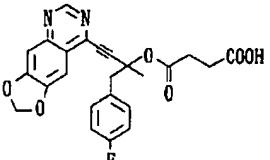
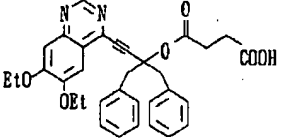
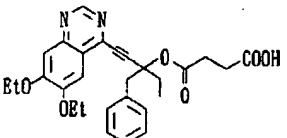
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-------|-------|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 1 0 8 | | 10 | |
| 1 0 9 | | 0.18 | 7.4 |
| 1 1 0 | | 0.018 | 1.9 |
| 1 1 1 | | 0.0074 | 1.8 |
| 1 1 3 | | 0.0084 | 0.70 |

【0610】

[0610]

【表 201】

【Table 201】

| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-------|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 1 1 5 |  | 0.0097 | 0.36 |
| 1 1 6 |  | 0.051 | 0.45 |
| 1 1 8 |  | 0.081 | 1.1 |
| 1 2 0 |  | 1.4 | 2.1 |
| 1 2 2 |  | 0.12 | 0.32 |

【0611】

[0611]

【表 202】

【Table 20 2】

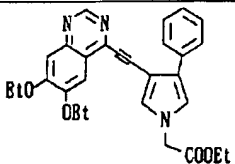
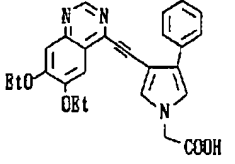
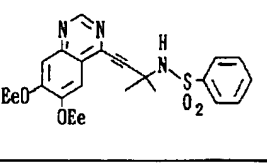
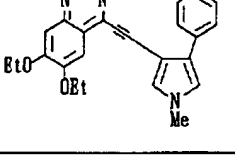
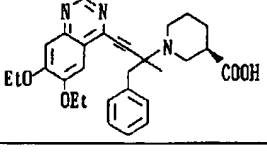
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-------|-------|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 1 2 4 | | 0.074 | 0.6 |
| 1 2 5 | | 0.011 | ~80 |
| 1 2 6 | | 0.0063 | 45.4 |
| 1 2 9 | | 1.7 | 0.62 |
| 1 3 2 | | 0.14 | 0.45 |

【0612】

【表 203】

【0612】

【Table 203】

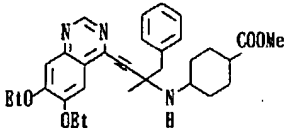
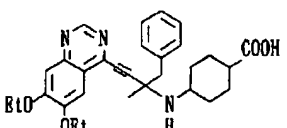
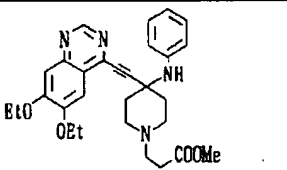
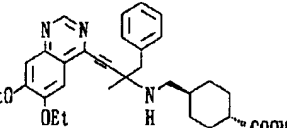
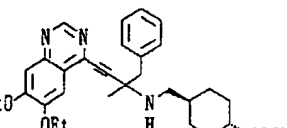
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|------|
| | | Enz | Cell |
| 134 |  | 0.76 | 26.4 |
| 135 |  | >0.1 (T/C39%) | |
| 136 |  | 2.1 | 3.9 |
| 137 |  | 0.24 | 0.09 |
| 138 |  | 0.042 | |

【0613】

【表 204】

【0613】

【Table 204】

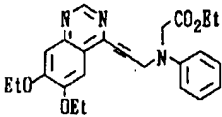
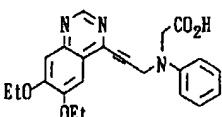
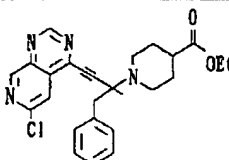
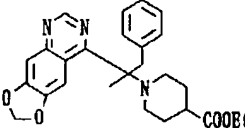
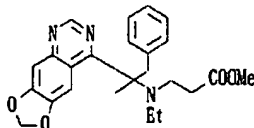
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-------|---|------------------------|------|
| | | Enz | Cell |
| 1 3 9 |  | 0.032 | 2.8 |
| 1 4 0 |  | 0.028 | 1.8 |
| 1 4 1 |  | 0.035 | 12.2 |
| 1 4 2 |  | 0.032 | 10.0 |
| 1 4 4 |  | 0.012 | 0.7 |

【0614】

【0614】

【表 205】

【Table 20 5】

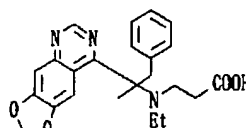
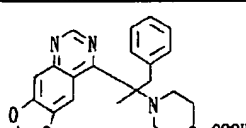
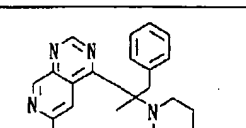
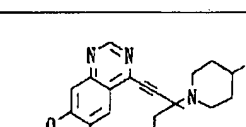
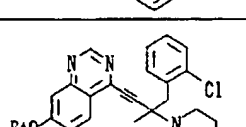
| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-------|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 1 4 5 |  | 1.6 | 1.7 |
| 1 4 6 |  | >1 | 2.2 |
| 1 4 7 |  | >1 | 1.7 |
| 1 4 8 |  | 0.42 | 2.1 |
| 1 4 9 |  | 0.017 | 7.8 |

【0615】

【0615】

【表 206】

【Table 20 6】

| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|---|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| 150 |  | 0.13 | 2.5 |
| 151 |  | 0.30 | 1.1 |
| 152 |  | >0.1 | 2.8 |
| 153 |  | 0.18 | |
| |  | -0.1 (T/C52N) | 17.4 |

【0616】

【発明の効果】

本発明のエチニルピリミジン誘導体は、強力なチロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有するので、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、または癌細胞増殖抑制薬として有用である。

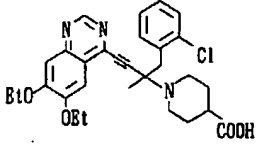
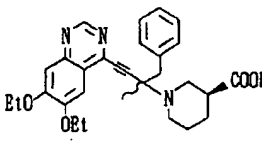
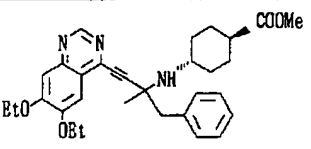
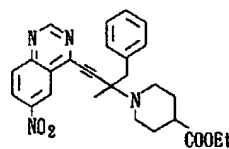
【表 207】

[0616]

[Effects of the Invention]

Because ethynyl pyrimidine derivative of this invention has strong tyrosine kinase inhibiting activity and cancer cell growth inhibition, it is useful as anticancer drug, immunosuppressant, platelet aggregation inhibitor, arteriosclerosis treatment drug, antiinflammation agent, or cancer cell growth inhibitor.

【Table 207】

| 実施例 | 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) | |
|-----|--|------------------------|---------|
| | | En z | C e l l |
| |  | 0.017 | 6.1 |
| |  | 0.057 | 4.4 |
| |  | 0.017 | |
| |  | >1 (T/C96%) | 1.3 |